KLINISCH–EXPERIMENTELLE TESTUNG EINES NEUEN ANTIPHLOGISTIKUMS

Erla Hoecherl

1972

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

KLINISCH-EXPERIMENTELLE TESTUNG EINES NEUEN ANTIPHLOGISTIKUMS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Erla Hoecherl
aus Görlitz

München 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. K. Stuhlfauth
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. W. Seitz
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.10.1972

DISSERTATIONS – und FOTODRUCK FRANK oHG
8000 München 2 · Gabelsbergerstr. 15 · Tel.: 2 80 90 90

Meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung S. 1
Tierexperimentelle Ergebnisse

II. Aufgabenstellung S. 4

III. Methode

1. Versuchsanordnung S. 4
a) klinisch kontrollierte Untersuchungsreihe
b) ambulant durchgeführte neurophysiologische Untersuchungsreihe

2. Test- und Untersuchungsmethodik S. 11

IV. Ergebnisse

1. Klinische Untersuchungsreihe S. 14
a) subjektives Empfinden
b) Experimentalpsychologische Teste
c) EKG und Kreislauffunktionsprüfung
d) Elektroencephalogramm
e) Trafuril- und UV-Erythem
f) Laborchemische Werte
g) Tabellen

2. Neurophysiologische Untersuchungsreihe S.41
Ableitung des H-Reflexes

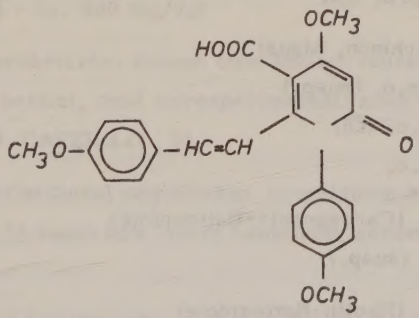
V. Diskussion S.46

VI. Zusammenfassung S.50

VII. Literaturverzeichnis S.52

I. Einleitung

Ein Hauptanliegen der pharmazeutischen Industrie ist es, neue chemische Verbindungen zu suchen, die im Vergleich zu den herkömmlich verwendeten Substanzen eine gezieltere und höhere Wirksamkeit, bessere Verträglichkeit und geringere Toxizität aufweisen. Nur eine strenge Indikationsstellung und kritische Anwendung der angebotenen Präparate von seiten des Arztes und ein stetes Bemühen von seiten des Pharmakologen, durch Auffinden neuer oder verwandter chemischer Strukturen die Relation von Wirkung und Toxizität zugunsten ersterer zu verschieben, kann verhindern, daß der erhoffte therapeutische Effekt durch unerwünscht auftretende Nebenwirkungen und Unverträglichkeitsreaktionen eines Medikamentes vereitelt wird. Vor der Einführung neuer Präparate in die Humanmedizin ist daher eine strenge Prüfung sowohl auf tierexperimenteller Ebene als auch im Rahmen einer eingehenden klinischen Verträglichkeitstestung notwendig. Im vorliegenden Fall galt das Bemühen einer Substanz-Testname TH 54-, die chemisch eine neu synthetisierte Verbindung aus der Gruppe der n-Phenyl-Pyridone mit folgender Strukturformel ist:



Der zu beschreibenden Verträglichkeitsprüfung am Menschen gingen tierpharmakologische und -toxikologische Untersuchungen voraus, die den heute international anerkannten Empfehlungen zur Durchführung von Toxizitätsprüfungen mit Versuchssubstanzen entsprachen (ZBINDEN et al. 15, 16). Ebenso entsprach das Dossier den von BUDAY und MARTIN (5) aufgestellten Richtlinien für die Ausarbeitung solcher Dokumentationen.

Zusammenfassend kann folgendes über die tierpharmakologischen und toxikolo-

gischen Eigenschaften der Subst. TH 54, deren Ergebnisse mir freundlicherweise vom Hersteller überlassen wurden, gesagt werden:

Die toxikologische Prüfung ergab im akuten Versuch an Mäusen und Ratten bis 10 g/kg bei oraler Gabe und bis 100 mg/kg bei i.v. Gabe keine toxischen Erscheinungen.

LD_{50} oral, akut (Ratte) = 10.000 mg/kg
LD_{50} oral, akut (Maus) = 1.600 mg/kg
LD_{50} i.v., akut (Maus) = 100 mg/kg

Bei der subakuten kumulativen Toxizitätsprüfung an Hund und Ratte wurden bis 20 mg/kg keine toxischen Veränderungen gesehen, zwischen 20 und 200 mg/kg per os zeigten sich beim Hund Anzeichen einer Leberbelastung.

Pharmakologisch ist die Substanz TH 54 ein Analgetikum, Antiphlogistikum und Antipyretikum.

Analget. Wirk. (Hot-Plate, Maus)
ED_{50} = ca. 800 mg/kg p.o. (susp.)
ED_{50} = ca. 150 mg/kg p.o. (Öl)

Analget. Wirk. (Phenylchinon, Maus)
ED_{50} = ca. 300 mg/kg p.o. (susp.)
ED_{50} = ca. 55 mg/kg p.o. (Öl)
ED_{50} = ca. 55 mg/kg s.c.

Antiphlogistische Wirk. (Carrageenin-Rattenpfote)
ED_{40} = 200 mg/kg p.o. (susp.)

Antiphlogistische Wirk. (Kaolin-Rattenpfote)
ED_{50} = ca. 100 mg/kg p.o. (susp.)
ED_{50} = ca. 50 mg/kg p.o. (Öl)

Antiphlogistische Wirk. (UV-Erythem, Meerschweinchen)
ED_{50} = ca. 100 mg/kg (Öl)

Antiphlogistische Wirk. (Cotton-pellet-Granulom, Ratte)
ED_{50} > 1600 mg/kg p.o. (susp.)

Antiphlogistische Wirk. (Adjuvans-Arthritis, Ratte)

ED_{50} = ca. 75 mg/kg p.o. (susp. in Öl)

Weiter konnten bei strychninvergifteten Mäusen die erzeugten Krämpfe durch TH 54 dosisabhängig im Sinne einer Dämpfung bzw. Unterdrückung beeinflußt werden. Strychnin hat seine Hauptwirkung am Rückenmark. Es enthemmt die Vorderhornzellen, die unter der inhibitorischen Kontrolle der Renshaw-Zellen stehen, d. h. die Hemmung der Renshaw-Zellen wird gehemmt bzw. aufgehoben. Daraus resultiert ein tonischer Krampf der gesamten Skeletmuskulatur (BREMER, 4). Die Unterdrückung des Strychninkrampfes durch TH 54 ist weitgehend mit derjenigen von Carisoprodol identisch (BERGER, 2).

In öliger Suspension verabreicht ist TH 54 sogar 8- bis 10mal wirksamer als Carisoprodol (Carisoprodol=Sanoma (R)).

Strychnin-Konvulsion (Maus)

ED_{50} = ca. 900 mg/kg p.o. (susp.)
(ident. mit Carisoprodol)

ED_{50} = ca. 90 mg/kg p.o. (Öl)
(Carisoprodol = ca. 800 mg/kg)

Ob TH 54 bei dezerebrierten Katzen eine ähnlich muskelrelaxierende Wirkung wie Carisoprodol besitzt, muß tierexperimentell noch untersucht werden (BERGER et al. 1, DEL CASTILLO , 6).

Die zentral durch Cardiazol und Nikotin ausgelösten Konvulsionen konnten bei Mäusen durch TH 54 kaum bzw. nicht beeinflußt werden (GOODMAN and GILMAN, 9).

Nikotin-Konvulsion (Maus)

+ 30 - 40 % (dos. abh.) s.c.

+ 15 % (nicht dos. abh.) p.o.

Cardiazol-Konvulsion (Maus)

+ 10 % (nicht dos. abh.) p. o.

Psychopharmakologisch konnte bei Mäusen und Ratten durch TH 54 eine Hemmung der Spontanaktivität, ein Antagonismus gegen Amphetamin sowie eine

Hemmung in den Lernversuchen nachgewiesen werden.

Die laborchemischen Parameter des Blutes, die während einer 3wöchigen Beobachtungsdauer an Ratten bei peroral verabreichten Dosen von 50, 100 und 200 mg/die TH 54 geprüft wurden, blieben im Bereich der Norm.
Ebenso zeigten Blutdruck und Pulsfrequenz an narkotisierten Kaninchen nach intravenöser Gabe von 20 - 40 mg TH 54 keine wesentlichen Änderungen.

Im Gegensatz zu Phenylbutazon zeigte TH 54 bei Ratten keine ulcerogenen Aktivitäten im Bereich des Magen-Darm-Traktes.

II. Aufgabenstellung

Im Rahmen einer 16tägigen klinischen Vorprüfung an vier freiwilligen und gesunden Probanden (zwei männlichen und zwei weiblichen) sollte die Verträglichkeit der Subst. TH 54 geprüft sowie deren antiphlogistische und analgetische Wirkung ermittelt werden.

Außerdem veranlaßte die Beobachtung, daß durch TH 54 die Strychnin induzierten Krämpfe bei Mäusen unterdrückt wurden, zu der Annahme, daß TH 54 eine ähnliche muskelrelaxierende Wirkung auf spinaler Ebene beim Menschen hervorruft.
Eine Methode, die Effektivität von spinalen und supraspinalen Hemmungsmechanismen auf Alpha-Vorderhornzellaktivität unter bestimmten Bedingungen zu prüfen, ist die Ableitung des H-Reflexes (HOFFMANN, 11). In einer ambulant durchgeführten neurophysiologischen Untersuchungsreihe an vier weiteren Probanden wurde die Frage geklärt, ob durch TH 54 eine Veränderung des H-Reflexes ausgelöst werden kann.

III. Methode

1. Versuchsanordnung

a) Klinisch kontrollierte Untersuchungsreihe

Der zeitliche Ablauf des Versuchs und die jeweilige Dosierung des Medikamen-

tes an den Versuchstagen waren wie folgt:

1. und 2. Tag: Kontrollperiode
3. und 4. Tag: 3 x 10 mg/die TH 54
5. und 6. Tag: 3 x 30 mg/die TH 54
7. und 8. Tag: 3 x 50 mg/die TH 54
9. und 10.Tag: 3 x 70 mg/die TH 54
11.und 12.Tag: 3 x 100 mg/die TH 54
13.und 14.Tag: 3 x 200 mg/die TH 54
15.und 16.Tag: Kontrollperiode

Die Substanz TH 54 wurde täglich um 8 Uhr, 13 Uhr und 19 Uhr in Oblatekapseln in einer fetthaltigen Grundlage (Margarine) oral verabreicht. Dabei wurde pro Proband eine Gesamtdosis von 2.760 mg erreicht.

Jeweils 2 Tage bildeten eine Testeinheit mit gleicher Dosierung. An jedem 2. Tag mit analoger Dosis wurden folgende Teste zu den jeweils gleichen Uhrzeiten und unter möglichst gleichbleibenden Bedingungen durchgeführt:

Konzentrationsleistungstest (Düker-Test)
Nadeleinfädeltest
Schellong-Test.

Täglich erfolgten zu konstanten Zeiten Blutdruck-, Puls- und Temperaturkontrollen sowie Muskelkraftmessungen mittels eines Stahlfeder-Dynamometers, darüberhinaus Prüfungen der Koordinationsteste (Finger-Nase-Versuch, Knie-Hacken-Versuch, Barany und Unterberger) und der Gleichgewichtsregulation, sowie die Registrierung der subjektiven Erscheinungen. Am 1., 7., 13. bzw. 14. und 16. Tag wurden umfangreiche Blut- und Urinuntersuchungen durchgeführt. Außerdem wurden am 2. und 14. Tag (nach der letzten Dosis-Verabreichung um 19 Uhr) von jedem Probanden 5 ccm Serum bei - 15^{o} C. eingefroren. Der am 1. und 14. Tag gesammelte 24-Stunden-Urin wurde ebenfalls eingefroren. Am 1. Tag konnte wegen fehlender geeigneter Behälter statt der Gesamtmenge nur jeweils 500 ccm eingefroren werden.

Zur Prüfung der antiphlogistischen und analgetischen Wirkung der Substanz TH 54 wurden am 1., 7. und 13. Tag ein UV- und ein Trafuril-Erythem jeweils

auf der Rückenhaut erzeugt.

Am 2., 7. und 13. Tag wurden außerdem Elektroencephalogramme abgeleitet.

Zeitplan des Versuch-Ablaufes

1. Kontrollperiode:

1. Tag Donnerstag, 15. 6. 1972 1. Kontrolltag

8.00 RR/Puls/Temperatur
großes Labor
24-Stunden-Urin Sammelbeginn
Körpergewicht
Frühstück

9.00 Blutzucker

10.30 Trafuril-Erythem

11.00 RR/Puls/Temperatur
Blutzucker

11.30 UV-Erythem

12.00 Mittagessen

14.00 RR/Puls/Temperatur

14.30 Muskelkraftmessung
Nadeleinfädeltest

15.00 Düker-Test

16.00 klinische und neurologische Untersuchung
(gestaffelter Zeitplan)

18.00 RR/Puls/Temperatur
Abendessen

2. Tag Freitag, 16. 6. 1972 2. Kontrolltag

8.00 RR/Puls/Temperatur
Frühstück
50 ccm des Urins für Urinstatus und Amylasebestimmung
500 ccm des 24-Stunden-Urins wurden bei - 15° C eingefroren

9.30 Röntgen-Thorax

10.00 Schellong-Test (gestaffelter Zeitplan)

11.00 RR/Puls/Temperatur
Koordinations- und Gleichgewichtsprüfung
EKG in Ruhe und unter Belastung (gestaffelter Zeitplan)

12.00 Mittagessen

13.00 Blutprobe für Herstellerfirma, 5 ccm Serum wurden eingefroren

14.00 RR/Puls/Temperatur
Muskelkraftmessung
EEG (gestaffelter Zeitplan)

18.00 RR/Puls/Temperatur
Abendessen

1. Medikationswoche

3. Tag Montag, 19. 6. 1972 1. Tag: 3 x 10 mg TH 54

8.00 RR/Puls/Temperatur
Medikation
Frühstück

11.00 RR/Puls/Temperatur
Koordinations- und Gleichgewichtsprüfung

12.00 Mittagessen

13.00 Medikation

14.00 RR/Puls/Temperatur

14.30 Muskelkraftmessung

18.00 RR/Puls/Temperatur
Registrierung der subjektiven Erscheinungen
Abendessen

19.00 Medikation

4. Tag Dienstag, 20. 6. 1972 2. Tag: 3 x 10 mg TH 54

8.00 RR/Puls/Temperatur
Medikation
Frühstück

10.00 Schellong-Test (gestaffelter Zeitplan)

11.00 RR/Puls/Temperatur
Koordinations- und Gleichgewichtsprüfung

12.00 Mittagessen

13.00 Medikation

14.00 RR/Puls/Temperatur

14.30 Muskelkraftmessung
Nadeleinfädeltest

15.00 Düker-Test

18.00 RR/Puls/Temperatur
Registrierung der subjektiven Erscheinungen
Abendessen

19.00 Medikation

5. Tag Mittwoch, 21. 6. 1972 1. Tag: 3 x 30 mg TH 54 = 1. Tag mit Medikation (19. 6. 1972)

6. Tag Donnerstag, 22. 6. 1972 2. Tag: 3 x 30 mg TH 54 = 2. Tag mit Medikation (20. 6. 1972)

7. Tag Freitag, 23. 6. 1972 1. Tag: 3 x 50 mg TH 54

8.00 RR/Puls/Temperatur
großes Labor
Medikation
Frühstück

9.00 Blutzucker

10.30 Trafuril-Erythem

11.00 RR/Puls/Temperatur
Blutzucker
Koordinations- und Gleichgewichtsprüfung

11.30 UV-Erythem

12.00 Mittagessen

13.00 Medikation

14.00 RR/Puls/Temperatur
Muskelkraftmessung
EEG (gestaffelter Zeitplan)

16.30 klinische und neurologische Untersuchung (gestaffelter Zeitplan)

18.00 RR/Puls/Temperatur
Registrierung der subjektiven Erscheinungen

19.00 Medikation

8. Tag Samstag, 24. 6. 1972 2. Tag:3 x 50 mg TH 54

8.00 RR/Puls/Temperatur
Medikation
Frühstück

10.00 Schellong-Test (gestaffelter Zeitplan)

11.00 RR/Puls/Temperatur
Koordinations- und Gleichgewichtsprüfung
EKG in Ruhe und unter Belastung

12.00 Mittagessen

13.00 Medikation

14.00 RR/Puls/Temperatur

14.30 Muskelkraftmessung
Nadeleinfädeltest

15.00 Düker-Test

18.00 RR/Puls/Temperatur
Registrierung der subjektiven Erscheinungen
Abendessen

19.00 Medikation

9. - 14. Tag = 2. Medikationswoche: von Montag, 26. 6. bis Samstag, 1. 7. 1972

Der zeitliche Ablauf erfolgte analog der 1. Medikationswoche. Das Blut für das große Labor wurde statt am Freitag, den 30. 6. 1972 am Samstag, den 1. 7. 72 um 19 Uhr zusammen mit einer Blutprobe für die Herstellerfirma abgenommen

und eingefroren. Außerdem wurde vom Samstag, 1. 7. bis Sonntag, 2. 7. 72 von 7 Uhr bis 7 Uhr 24-Stunden-Urin gesammelt und die gesamte Portion eingefroren.

15. und 16. Tag = 2. Kontrollperiode: Sonntag, 2. 7. 1972 und Montag, 3. 7. 72

Diese beiden Tage galten der klinischen Beobachtung. Neben regelmäßigen Blutdruck-, Puls und Temperaturkontrollen wurde am letzten Tag (3. 7. 72) erneut Blut für das große Labor abgenommen, der Urinstatus und die Harnamylasen bestimmt und ein abschließender Schellong-Test durchgeführt.

Persönliche Daten, Anamnese und Aufnahmebefund der 4 Probanden

Proband	Alter	Geschlecht	Körpergewicht	Körpergröße
I	23 Jahre	männlich	69,9 kg	1,80 m
II	31 Jahre	männlich	59,9 kg	1,70 m
III	28 Jahre	weiblich	50,2 kg	1,65 m
IV	29 Jahre	weiblich	56,5 kg	1,72 m

Proband I und II

Abgesehen von einer Hepatitis infectiosa, die der Proband I in seiner Kindheit durchgemacht hatte, waren beide Anamnesen unauffällig.

Proband III

Probandin hatte mit 15 Jahren offene Lugentuberkulose, die nach einem Jahr Sanatoriumsaufenthalt angeblich völlig ausgeheilt wurde. Seit damals ist eine Penicillin-Allergie bekannt, die bereits familiär bei Mutter und Großvater vorhanden war. Probandin lebt seit einem Jahr in München und klagt seitdem bei Wetterwechsel gelegentlich über diffuse Kopfschmerzen. Sie neigt zu Hyperhydrosis an Händen und Füßen. Der Probandin wurde vor ca. 1/2 Jahr von der Einnahme eines Kontrazeptivums wegen einer zunehmenden vegetativen Dysregulation abgeraten. Seitdem fühlt sie sich ausgeglichen.

Proband IV

Vor ca. 3 Jahren erfolgte nach Extraktion eines vereiterten Backenzahnes eine bakterielle Streuung mit rezidivierenden Fieberschüben. Nach Einnahme verschiedener Medikamente, unter anderem Antibiotika und Analgetika, sei ein flüchtiges Arzneimittel-Exanthem aufgetreten. Das allergisierende Medikament konnte nicht eruiert werden. Ansonsten unauffällige Anamnese.

Alle vier Probanden befanden sich zu Versuchsbeginn in einer guten körperlichen und psychischen Verfassung. Die allgemein-klinischen und klinisch-neurologischen Untersuchungen ergaben ebenso wie die röntgenologischen Kontrollaufnahmen des Thorax keine pathologischen Befunde. Keiner der Probanden hatte unmittelbar vor Versuchsbeginn Medikamente, einschließlich Kontrazeptiva, Analgetika und Hypnotika eingenommen. Übermäßiger Alkohol- und Nikotingenuß wurde von allen Probanden verneint.

b) Ambulant durchgeführte neurophysiologische Untersuchungsreihe

Die Messung des H-Reflexes erfolgte an vier gesunden Versuchspersonen im Alter von 25 - 31 Jahren (3 männlich, 1 weiblich). Bei jeder Versuchsperson wurden insgesamt drei Untersuchungsreihen an drei aufeinanderfolgenden Tagen aufgestellt:

1. Tag: Kontrollwert (keine Einnahme von TH 54)

2. Tag: 2 x 100 mg TH 54 (Ableitung des H-Reflexes jeweils 2 Std. nach der letzten Einnahme, gestaffelter Zeitplan)

3. Tag: 2 x 200 mg TH 54 (Ableitung des H-Reflexes jeweils 2 Std. nach der letzten Einnahme, gestaffelter Zeitplan)

Vor und nach der Versuchsserie wurden alle Probanden klinisch-neurologisch untersucht, wobei sich keinerlei Abweichungen, insbesondere nicht am Verhalten der Muskeldehnungsreflexe, zeigten.

2. Test- und Untersuchungsmethodik

Im Rahmen der experimentalpsychologischen Untersuchungen wurde der Nadel-

einfädeltest und der Konzentrationsleistungstest nach Düker durchgeführt. Ersterer prüft an Hand von möglichst schnellem Auffädeln von 25 Nähnadeln auf einen 0,008 cm starken Draht die feinmotorische Koordination und Diadochokinese. Letzterer gibt Auskunft über die Konzentrationsleistung. Innerhalb von 30 Minuten sind möglichst viele komplexe Rechenaufgaben zu lösen. Der Konzentrationsindex - angegeben in Prozent - ergibt sich aus dem Quotienten zwischen der Fehleranzahl und der Anzahl der gelösten Aufgaben (DÜKER, 7).

Das EKG wurde in Ruhe, sofort im Anschluß an die Belastung von 20maligem Heben der gestreckten Beine und nach einer 3minütigen Erholungspause abgeleitet. Verwendet wurde ein Elmar Schönander Gerät, und es wurden die Extremitäten-, avR-, avL, avF- und die Brustwandableitungen 1 - 6 aufgezeichnet. Die Kreislauffunktionsprüfung erfolgte nach der von Schellong beschriebenen Methode, die täglichen Blutdruckmessungen nach Riva Rocci (SCHELLONG-LÜDERITZ, 13).

Beim EEG (Schwarzer Gerät) wurden auf 8 Kanälen in Ruhe und unter Belastung (Hyperventilation und Photostimulation) die Standardableitungen registriert, sowie die Reagibilität der Hirnstromaktivität auf optische Sinnesreize geprüft (FISCHGOLD et al., 8).

Zur Erythemprovokation wurde erstens das durchblutungsfördernde Liniment Trafuril (R) (chemische Hautreizung mit Nikotinsäuretetrahydrofurfurylester) verwendet. Eine kreisförmige Rückenhautstelle von 3 cm Durchmesser wurde mit 0,1 g Trafuril (entspricht 1. Tropfen) eine Minute lang eingerieben. Zweitens wurde ein UV-Erythem erzeugt, das im wesentlichen durch das kurzwelligere UVB (Dornostrahlung) von 315 - 280 mμ bewirkt wird (BODE und KORTING, 3). Mit einer Hanauer Lampe wurde bei einem Abstand von 50 cm mittels einer Schablone eine Rückenhautfläche von 2 cm Durchmesser 4 Minuten lang bestrahlt. Die Einbrennzeit der Lampe zur Erreichung einer konstanten Lichtstärke betrug 5 Minuten. Gemessen bzw. geprüft wurde bei beiden Erythemen die Latenz-Zeit der Entstehung, die Größe, der Rötungsgrad, die Dauer sowie die Schmerzhaftigkeit des Erythems. Eine exakte Bestimmung der Hauttemperatur der Erytheme konnte wegen eines fehlenden Thermoelementes nicht erfolgen.

*) Die Prüfung der Erregbarkeit der Alpha-Motoneurone durch den sog. H-Reflex erfolgt durch Messung des H-Reflexes (H_2) in unterschiedlichen Zeitabständen nach einem vorausgegangenen konditionierenden H-Reflex (H_1). (MAGLADERY und Mitarb., 12.) Bei diesem Vorgehen zeigt sich beim Gesunden, daß nach Reizintervallen von 0- etwa 50 msec. durch den 2. Reiz kein H-Reflex ausgelöst werden kann. Als Ursache dieser Hemmungsperiode ist in erster Linie die Renshaw-Zellaktivität, die autogenetische Hemmung sowie hemmende fremdreflektorische Aktivität anzusehen. Erst nach Reizintervallen von mehr als 50 msec. wird der 2. H-Reflex zunehmend größer, man erhält eine sog. "recovery curve". Geprüft wurde der H-Reflex bei der liegenden völlig entspannten Versuchsperson. Nach Aufsuchen des günstigsten Reizpunktes am N. tibialis in der Kniekehle wurden sowohl für die Reizung als auch für die Ableitung am M. soleus Oberflächenelektroden mit Kleberingen befestigt, um eine Elektrodenverschiebung durch die Muskelkontraktion zu verhindern. Nach Feststellung des Schwellenwertes für die H-Welle wurde der 1,2fache Schwellenwert gewählt und die Reizparameter für die Dauer des Experimentes konstant gehalten (Disa-Multistim, Reizdauer 0,2 msec.). Die Reizantworten wurden über ein EMG-Gerät (Medelec) auf UV-empfindlichem Film registriert. Zwischen der Registrierung der einzelnen H_1 - H_2-Kurven wurden Zeitintervalle von 15 sec. bis zu einer Minute eingelegt. Jede einzelne H_1 - H_2-Kurve bei einem bestimmten Zeitintervall wurde in der Regel 5mal registriert. Die in den Diagrammen erscheinenden Werte stellen jeweils die Mittelwerte dar.

***) Für die Unterstützung bei der Durchführung der neurophysiologisch-experimentellen Untersuchungsreihe und deren Auswertung bin ich Herrn Dr. Rupprecht, Neurologische Klinik der Technischen Universität München, sehr zu Dank verpflichtet.

IV. Ergebnisse

1. Klinische Untersuchungsreihe

a) Subjektives Empfinden

1. Medikationswoche = 3. - 8. Tag

Proband I

6. Tag: 22. 6. 1972: nach dem Mittagessen Völlegefühl.
6. - 8. Tag: 22. - 24. 6. 1972: allgemeine Trockenheit der Mundschleimhaut und der Lippen. Kein verstärktes Durstgefühl. Ansonsten völlig ungestörtes Allgemeinbefinden, keine Appetit- oder Schlafstörung im Verlauf der 1. Medikationswoche.

Proband II

Gleichfalls keinerlei Alteration des Allgemeinbefindens.

Proband III

3. und 4. Tag: 19. und 20. 6. 1972: unauffälliger Befund.
5. Tag: 21. 6. 1972: beim Erwachen leichte psychische Verstimmung. Tagsüber allgemeines Unlustgefühl ohne faßbare körperliche Beeinträchtigung.
6. Tag: 22. 6. 1972: am Vorabend schlecht eingeschlafen, unruhiger Schlaf mit kurzen Unterbrechungen. Morgens mit Kopfschmerzen und "Katerstimmung" erwacht. Die Kopfschmerzen (Druck in beiden Schläfengegenden) klangen erst gegen Mittag ab. Die Probandin gab während der Durchführung der jeweiligen Teste Konzentrationsschwäche an. Nach einem Spaziergang zwischen 16 und 17 Uhr wurde über ein rasches Ermüden und ein Schweregefühl in beiden Beinen geklagt. Trotz großer Müdigkeit während des ganzen Abends war die Probandin erst gegen 23 Uhr eingeschlafen.
5. und 6. Tag: 23. und 24. 6. 1972: ähnliches Befinden wie am Vortag. Besonders große Müdigkeit jeweils 2 - 4 Stunden nach Medikamenten-Einnahme. Erneutes Schweregefühl in beiden Beinen nach kurzem Spaziergang am Nachmittag.

Probandin IV

3. - 5. Tag: 19. - 21. 6. 1972: unauffälliger Verlauf.

6. Tag: 22. 6. 1972: häufiges Einschlafen mit Ameisenlaufen von Händen und Füßen, vor allem beim Sitzen und Liegen im Bett. Diese Parästhesien waren unregelmäßig über den Tag verteilt. Daneben kam es vor allem bei entspannter Lage im Bett zu "unwillkürlichen Zuckungen" in den Füßen. Häufiges Kältegefühl an Händen und Füßen. Außerdem klagte die Probandin über eine innere Unruhe, Gespanntheit und mangelnde Konzentrationsfähigkeit. Bereits am frühen Abend starke Müdigkeit, gegen 20.30 Uhr eingeschlafen.

7. Tag: 23. 6. 1972: nach unruhigem Schlaf müde erwacht. Fühlte sich den ganzen Tag müde und abgeschlagen. Die Durchführung des EEGs wurde als anstrengend empfunden. Die am gestrigen Tag aufgetretenen Beschwerden bestanden weiter. Dazu kam mittags und abends ca. 1 Stunde nach Medikamenten-Einnahme ein Kribbeln und pelziges Gefühl in den Händen. Probandin konnte trotz Müdigkeit nur schwer einschlafen (gegen 23.30 Uhr).

8. Tag: 24. 6. 1972: erwachte morgens verstimmt und müde. Ab 10 Uhr den ganzen Tag über starke Augenschmerzen, Druckgefühl auf den Bulbi, brennendes Gefühl in den Augen; Lichtempfindlichkeit stark erhöht. Dazu Kopfschmerzen, besonders im Orbital- und Stirnbereich beidseits. Nachmittags allgemeine Abgeschlagenheit mit Appetitlosigkeit, Übelkeit und Brechreiz; kein Erbrechen. Auftreten von Halsschmerzen, dazu Juckreiz in der Nase mit Niesanfällen. Um 18.00 Uhr leicht erhöhte Temperatur (37,4 ^{o}C). Abends, ca. 1/2 - 1 Stunde nach der Abendmedikation (gegen 20.00 Uhr), Auftreten eines starken Juckreizes am ganzen Körper unter Bevorzugung von Gesicht, Armen und Oberkörper. Im Laufe der Nacht entwickelte sich am ganzen Körper ein maculo-papulöses Exanthem. Die Herde waren rund, scharf begrenzt, gerötet, leicht erhaben, zum Teil einzelstehend, zum Teil flächenhaft zusammenfließend. Besonders betroffen waren die Streckseiten der oberen und unteren Extremitäten und die oben genannten Partien, wobei das Gesicht stark brannte und deutlich geschwollen war. Trotz Engegefühl im Hals keine eigentlichen Atembeschwerden. Die Nasenschleimhaut war deutlich geschwollen.

25. 6. 1972: die am Vortag leicht angestiegene Temperatur (37,4 ^{o}C axillar) hatte am Nachmittag gegen 17.00 Uhr mit 38,5 ^{o}C rektal ihren Höhepunkt er-

reicht. Das maculo-papulöse Exanthem breitete sich weiter aus, die übrigen Beschwerden des Vortages blieben unverändert. Die Halslymphknoten am Unterrand des M. sternocleidomastoideus, links stärker als rechts, und ein retroaurikulärer Lymphknoten links waren schmerzhaft geschwollen.
9. Tag: 26. 6. 1972: Das Exanthem und der Juckreiz besserten sich wesentlich, nachdem der Probandin um 9.30 Uhr 50 mg Solu-Decortin H i.v. und 3 Tabletten Fenistil retard verabreicht wurden. Nach wie vor bestanden jedoch ein Druckgefühl über beiden Bulbi, Lichtempfindlichkeit, geschwollene Nase, Kopf- und Halsschmerzen. Bei der Kehlkopfspiegelung fand sich außer einer geringen Rötung der Rachenwand keine Schleimhautschwellung.
10. und 11. Tag: nach geringfügiger Besserung der Beschwerden des Vortages (am 27. 6. 1972) konnte die Probandin am 28. 6. 1972 weitgehend beschwerde- und fieberfrei bei völlig abgeklungenem Arzneimittelexanthem aus der stationären Überwachung entlassen werden.

Da wegen des am 8. Tag aufgetretenen Arzneimittelexanthems eine Fortsetzung des Versuchs mit TH 54 nicht mehr möglich war, sollen hier kurz die als Folgen des Arzneimittelexanthems aufgetretenen Veränderungen der blutchemischen Befunde besprochen werden. Die übrigen Ergebnisse der klinischen und neurophysiologischen Untersuchungen sowie der Erythem-Teste werden gemeinsam mit den Ergebnissen der drei anderen Probanden abgehandelt.

Die am 1. Kontrolltag erhobenen laborchemischen Befunde des Blutes und des Urins zeigten, wie schon von der klinischen Untersuchung her zu erwarten war, regelrechte Werte. Das mäßige Ansteigen der eosinophilen Leukozyten im Differentialblutbild (auf 7 %; Ausgangswert 3 %) und die leicht beschleunigte BKS (12/32 n. W.) am 7. Versuchstag (23. 6. 1972) können bereits als beginnende allergische Reaktion interpretiert werden. Zum Zeitpunkt der klinischen Erstmanifestation des allergischen Exanthems (24. 6. abends) befand sich die Probandin nicht in der Klinik, so daß der maximale Anstieg der eosinophilen Leukozyten nicht erfaßt werden konnte. Eine erneute Kontrolle des Differentialblutbildes konnte aus diesem Grunde erst am Montag, den 26. 6. 1972 erfolgen. Trotz des klinisch noch stark ausgeprägten Exanthems lagen die eosinophilen Leukozyten zu diesem Zeitpunkt bereits wieder im Normbereich (1 %); die BKS

war mit 13/31 n. W. noch beschleunigt und die Lymphozyten im Rahmen einer lymphozytären Mitreaktion auf 45 % angestiegen.

2. Medikationswoche: 9. - 14. Tag

Proband I

9. - 11. Tag: unauffälliger Verlauf.
12. - 14. Tag: jeweils 1 bis 1 1/2 Stunden nach Medikamenteneinnahme wurde ein Druckgefühl in der Magengegend, Mundtrockenheit sowie Sodbrennen verzeichnet. Vermehrter Durst oder Appetitlosigkeit wurden ebensowenig wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit berichtet. Der Schlaf war ungestört, das psychische Verhalten situationsangepaßt und insgesamt unauffällig.

Proband II

Auch in dieser Woche wurden keinerlei Beschwerden oder Unregelmäßigkeiten angegeben.

Proband III

Während der gesamten Versuchswoche empfand die Probandin ein ungewohnt starkes Durstgefühl.
9. Tag: Beginn der Regelblutung. Probandin fühlte sich den ganzen Tag über verstimmt, lustlos und abgeschlagen. Jeweils 1/2 bis 1 Stunde nach Medikamenteneinnahme traten Müdigkeit und Benommenheit sowie ein Druckgefühl über beiden Augenbulbi auf. Eine Stunde nach der Abendmedikation wurde noch zusätzlich über diffuse Spannungskopfschmerzen geklagt; die Probandin verbrachte eine unruhige Nacht mit häufigen Schlafunterbrechungen.
10. Tag: ähnliches Befinden wie am Vortage, jedoch keine Kopfschmerzen.

11. Tag: im Vergleich zu den beiden vorangehenden Tagen deutlicher Rückgang der allgemeinen Verstimmung, Abgeschlagenheit und Müdigkeit. Besonders gegen Abend fühlte sich die Probandin wieder frischer.
12. - 14. Tag: Beschwerdefreiheit bei allgemeinem Wohlbefinden, insbesondere werden keine Müdigkeit oder Kopfschmerzen angegeben.

Abschließende Kontrollperiode: 15. und 16. Tag

Die beiden letzten Beobachtungstage verliefen völlig unauffällig. In guter körperlicher und psychischer Verfassung verließen die Probanden I, II und III die Klinik.

b. Experimentalpsychologische Teste

Bei der Durchführung der Teste an den Probanden I, II, III, bei denen die Testreihe entsprechend der vorgesehenen Versuchsanordnung beendet wurde, zeigte sich, ebenso wie bei Probandin IV, daß weder Feinmotorik, Diadochokinese und Koordination, noch die grobe Muskelkraft und die Konzentrationsfähigkeit signifikant beeinträchtigt wurden. Vielmehr erfolgte sowohl beim Nadeleinfädel-Test (siehe Tab. 1) als auch beim Düker-Test (s. Tab. 2) von Prüfung zu Prüfung eine stete Ergebnis-Verbesserung, die durch den immer größer werdenden Übungseffekt dieser beiden Aufgabenstellungen zu erklären ist. Da der Konzentrationsindex beim Düker-Test große individuelle Schwankungen entsprechend der "Rechengeschicklichkeit" der Probanden aufwies, war der Übungseffekt bei den sozusagen langsameren Rechnern (Proband II und III) besonders auffallend, während beim Proband I ein geringes Schwanken um den Ausgangswert zu beobachten war. Im Rahmen der klinisch-neurologischen Untersuchung war gleichfalls keine Minderung der Feinmotorik und der kooridnativen Leistungen nachweisbar.

c) EKG und Kreislauffunktionsprüfungen

Das EKG in Ruhe und unter Belastung zeigte bei allen 4 Probanden keine Abweichung von der Norm. Während der gesamten Versuchsdauer konnten keine wesentlichen Beeinträchtigungen der hämodynamischen Funktionen beobachtet werden; so verhielten sich die täglich viermal gemessenen Blutdruck- und Pulswerte, jeweils nach 5minütiger Ruhe liegend am rechten Arm gemessen, sehr konstant; im Schellong-Test konnten keine eindeutigen Zeichen einer orthostatischen Dysregulation nachgewiesen werden, wenn man von gelegentlichen geringfügigen Amplitudenverminderungen, bedingt durch den Abfall des systolischen oder Anstieg des diastolischen Blutdrucks während des Stehversuchs bei

Proband I und II, absieht.

d) Elektroencephalogramm

Bei keinem der vier Probanden kam es im EEG zu einer Veränderung der Ausprägung, der Verteilung und der Frequenz des Grundrhythmus.
Ebenso wenig wurde die Ausprägung überlagernder wie unterlagernder bzw. interponierter langsamer Wellen während der Versuchsreihe durch TH 54 beeinflußt und zwar sowohl in Ruhe als auch unter Belastung (Hyperventilation und Photostimulation). Auch die Reagibilität der Hirnstromaktivität auf optische Sinnesreize blieb unverändert.

e) Trafuril- und UV-Erytheme

Die zur Prüfung der antiphlogistischen und analgetischen Wirkung der Substanz TH 54 erzeugten Trafuril- und UV-Erytheme zeigten bei allen 4 Probanden ähnliche Verläufe. Bei Proband IV fehlen jedoch die am 13. Versuchstag provozierten Erytheme, da der Versuch vorzeitig abgebrochen wurde. Das Trafuril-Erythem (s. Tab. 3) trat unter der Höchstdosis von 3 x 200 mg pro die TH 54 mit deutlicher Latenz (Mittelwert 9 Minuten) gegenüber dem Ausgangserythem im Leerversuch zu Beginn der Versuchsreihe auf (Mittelwert 3 Minuten). Es zeigte daneben einen verzögerten Anstieg der Rötungsintensität; blieb aber nur wenig und im unterschiedlichen Maße unter den anfangs erreichten Rötungsgraden zurück. Die bei der ersten Erythem-Provokation (Leerversuch) deutlich sichtbare ödematöse Schwellung der Haut war unter der Maximaldosis von TH 54 nur noch geringfügig nachweisbar. Dagegen blieb die Gesamtdauer des Erythems an allen drei Versuchstagen (1., 7. und 13. Tag) in etwa unverändert. Die Schmerzempfindlichkeit der Erytheme differierte an den verschiedenen Versuchstagen nur in minimalem Umfang, zumal schon beim Ausgangserythem keine echten Schmerzsensationen angegeben wurden. Die beim Leerversuch deutlich erhöhte Hauttemperatur im Bereich des Erythems schien unter der Maximaldosis von 3 x 200 mg TH 54 weniger erhöht zu sein. Jedoch erfolgte keine exakte apparative Messung.

Beim UV-Erythem (s. Tab. 4) waren unter gleichen Versuchsbedingungen ähn-

liche Befundänderungen zu erheben. Allerdings war die Rötungsintensität unter der Maximaldosis deutlicher verzögert und verringert. Es wurden nur für 1 - 2 Tage der Rötungsgrad III erreicht, während beim Ausgangserythem zu Beginn der Versuchsreihe bei allen 4 Probanden der Rötungsgrad IV ca. 4 - 6 Tage nachzuweisen war. Dagegen veränderte sich die ödematöse Schwellung der Haut nur wenig, da sie bereits beim Ausgangserythem kaum wahrnehmbar war.

f) Laborchemische Werte

Abschließend soll noch auf die laborchemischen Untersuchungen des Blutes und des Urins eingegangen werden. Sie zeigten keine auffallenden Abweichungen von der Norm. Davon ausgenommen sind folgende Werte:

1. BKS, eosinophile Leukozyten und Lymphozyten im Differentialblutbild von Proband IV, auf die schon im Rahmen des Arzneimittelexanthems hingewiesen wurde.

2. Der Urinbefund vom 13. und 16. Tag mit jeweiligen Spuren von Eiweiß und Blut von Probandin III, deren Regelblutung zu dem Zeitpunkt noch nicht vollständig abgeklungen war.

3. Die Lymphozyten im Differentialblutbild der Probanden I - IV. Bei allen 4 Probanden ist ein Anstieg der Lymphozyten nachzuweisen, der sich zum Teil nur auf einen Kontrolltag beschränkt (Proband II 42 Lymphozyten am 13. Versuchstag; Proband III 42 Lymphozyten am 7. Versuchstag); zum Teil über mehrere Tage andauert (Proband IV: 52/46/45 Lymphozyten am 7., 13. bzw. 16. Tag). Der erhöhte Wert von Proband IV am 9. Tag mit 45 Lymphozyten wurde schon erwähnt.

4. Die Elektrolyte Natrium, Kalium, Calcium und Chlor vom 14. Tag, die bei allen drei noch am Versuch beteiligten Probanden in unterschiedlichem Maße absanken, um am letzten Kontrolltag (16. Tag) wieder zur Norm zurückzukehren. Die Bestimmung aller blutchemischen Werte am 14. Tag erfolgte wegen des Wochenendes nicht sofort, sondern erst am 16. Tag. Das Serum bzw. Natriumcitratversetzte Blut waren aus diesem Grunde bei - 15° C eingefroren worden. Um eine evtl. Wertänderung der Elektrolyte, bedingt

durch den Gefrierprozeß, nachzuweisen, wurde in einer nachträglichen Kontrollserie das Serum von 4 Patienten des Krankenhauses in 2 Portionen geteilt und die eine davon bei - 15 ^{o} C eingefroren. Dann erfolgten 2 getrennte Elektrolyt-Bestimmungen, entsprechend den beiden unterschiedlichen Vorbedingungen. Dabei zeigte sich, daß die Serumwerte von Natrium und Calcium durch den Gefrierprozeß unverändert konstant blieben, während der Kaliumspiegel bei 3 Patienten in unterschiedlichem Maße bis zu 12,72 % (von 5,5 auf 4,8 mv/l) absank. Nur bei einem Patienten blieb der Kaliumwert unverändert, allerdings lag bei dieser Kontrollperson bereits eine stark erniedrigte Konzentration von 2,8 mv/l vor.

g) Tabellen

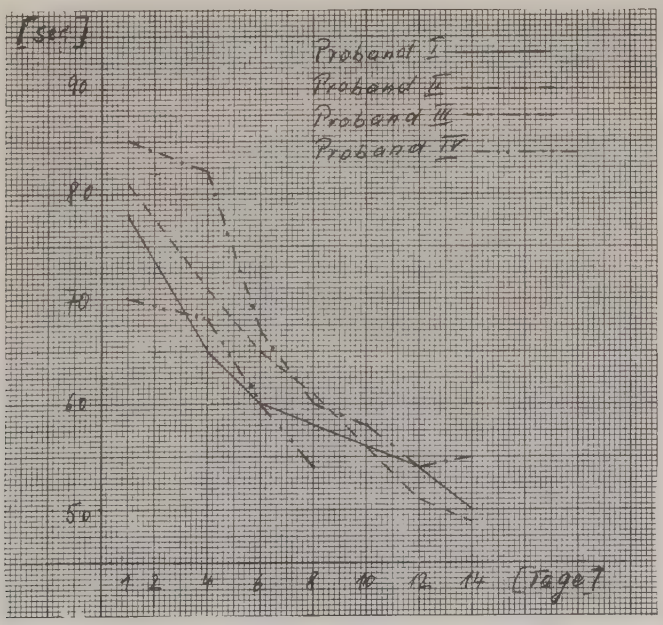


Tabelle 1: Nadeleinfädeltest

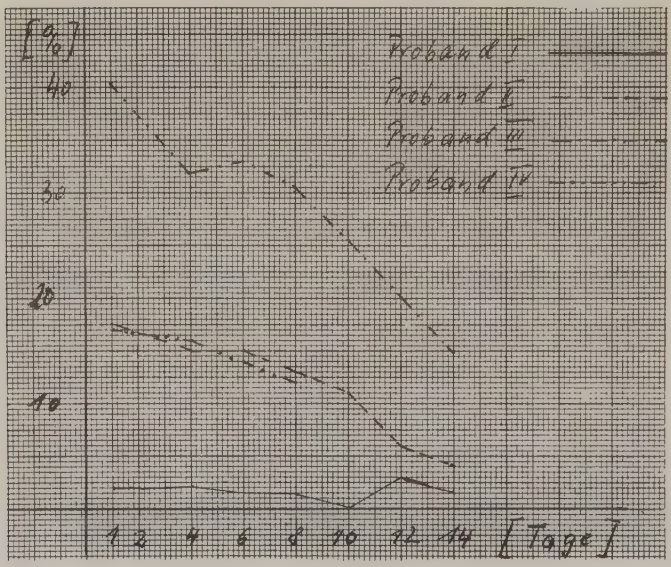


Tabelle 2: Konzentrationsleistungstest nach Düker

Tabelle 3

Trafuril-Erythem

Rötungsgrade:	Grad I schwache R.	II mäßige R.	III mittelstarke R.	IV starke R.
	Latenz und Dauer	Größe und Aussehen des Erythems		Schmerz und Temp.
Proband I				
2. Tag	nach 4 min.	R. Grad I.		
Leerversuch	nach 8 min.	R. Grad II.		
	nach 10 min.	Einreibfläche deutlich ödematös erhaben, R. Grad III; Randzone ca. 1/2 cm über die Einreibfläche hinausgehend, ist unregelm. zackig begrenzt, palpatorisch nicht erhaben mit R. Grad IV.		deutl. verstärkte Berührungsempfindlichkeit. deutl. Hyperthermie
	nach 20 min.	unveränderter Befund.		
	nach 60 min.	R. Grad I - II, ödematöse Schwellung rückläufig; Randzone R. Grad II.		
	nach 130 min.	R. völlig verschwunden.		
7. Tag	nach 8 min.	R. Grad I.		
(3 x 50 mg TH 54)	nach 15 min.	Einreibfläche leicht ödematös erhaben mit R. Grad II; ca. 1/2 cm großer, zackig begrenzter Randsaum, palpat. nicht erhaben mit R. Grad III.		leicht verstärkte Berührungsempfindlichkeit; deutl. Hyperthermie.
	nach 30 min.	unveränderter Befund.		
	nach 60 min.	Einreibfläche palpat. nicht mehr erhaben mit R. Grad I; Randzone R. Grad II.		
	nach 120 min.	R. völlig verschwunden.		
13. Tag	nach 10 min.	R. Grad I; ca. 1/2 cm großer zackig begrenzter Randsaum mit R. Grad II.		
(3 x 200 mg TH 54)	nach 15 min.	Einreibfläche ganz gering ödematös erhaben mit R. Grad I-II; flache Randzone mit R. Grad II-III.		minimal verstärkte Berührungsempfindlichkeit; geringe Hyperthermie.
	nach 30 min.	Einreibfläche R. Grad I, palpat. nicht mehr erhaben; Randzone R. Grad II.		
	nach 60 min.	unveränderter Befund.		
	nach 120 min.	R. völlig verschwunden.		

Tabelle 3

Trafuril-Erythem

	Latenz und Dauer	Größe und Aussehen des Erythems	Schmerz und Temp.
Proband II			
2. Tag	nach 2 min.	R. Grad I.	
(Leerversuch)	nach 3 min.	R. Grad II.	
	nach 4 min.	gleichmäßige R. Grad III-IV.	
	nach 6 min.	Einreibfläche deutl. ödematös erhaben mit R. Grad III; Randzone ca. 1/2 cm über die Einreibfläche hinausgehend, ist unregelm. zackig begrenzt, palpat. nicht erhaben mit R. Grad IV.	deutl. verstärkte Berührungsempfindlichkeit; deutl. Hyperthermie.
	nach 20 min.	unveränderter Befund.	
	nach 30 min.	Einreibfläche R. Grad II, ödematöse Schwellung rückläufig; Randzone R. Grad III.	
	nach 60 min.	Einreibfläche mit ungleichmäßiger R. Grad I-II.	
	nach 90 min.	R. Grad I.	
	nach 140 min.	R. völlig verschwunden.	
7. Tag	nach 5 min.	R. Grad I-II.	
(3 x 50 mg TH 54)	nach 10-15 min.	Einreibfläche leicht ödematös erhaben mit R. Grad III; ca. 1/2 cm großer, zackig begrenzter Randsaum palpat. nicht erhaben mit R. Grad IV.	leicht verstärkte Berührungsempfindlichkeit; deutl. Hyperthermie.
	nach 30 min.	Einreibfläche R. Grad II; Randzone R. Grad III.	
	nach 60 min.	Einreibfläche fleckig gerötet mit R. Grad I-II, palpat. nicht mehr erhaben.	
	nach 130 min.	R. völlig verschwunden.	
13. Tag	nach 7 min.	R. Grad I, geringe Randbetonung.	
(3 x 200 mg TH 54)	nach 12 min.	Einreibfläche R. Grad I; Randzone R. Grad II.	
	nach 17 min.	Einreibfläche ganz gering ödematös erhaben mit R. Grad II; ca. 1/2 cm großer, zackig begrenzter Randsaum, palpat. nicht erhaben mit R. Grad III.	minimal verstärkte Berührungsempfindlichkeit; geringe Hyperthermie.
	nach 30 min.	Einreibfläche palpat. nicht mehr erhaben mit R. Grad I; Randzone R. Grad II.	
	nach 60 min.	gleichmäßige R. Grad I.	
	nach 130 min.	R. völlig verschwunden.	

Tabelle 3

Trafuril-Erythem

	Latenz und Dauer	Größe und Aussehen des Erythems	Schmerz und Temp.
Proband III			
2. Tag	nach 4 min.	R. Grad I.	
(Leerversuch)	nach 6 min.	R. Grad II.	
	nach 15 min.	Einreibfläche deutlich ödematös erhaben mit R. Grad III; unregelm. begrenzte, geringe Randbetonung mit R. Grad III-IV.	leicht verstärkte Berührungsempfindlichkeit; deutl. Hyperthermie.
	nach 30 min.	unveränderter Befund.	
	nach 60 min.	Einreibfläche palpat. nicht mehr erhaben mit R. Grad I - II.	
	nach 150 min.	R. völlig verschwunden.	
7. Tag	nach 7 min.	R. Grad I.	
(3 x 50 mg TH 54)	nach 15 min.	R. Grad II.	
	nach 30 min.	Einreibfläche leicht ödematös erhaben mit R. Grad II-III; zackig begrenzte, kaum über die Einreibfläche hinausgehende Randzone mit R. Grad III, palpat. nicht erhaben.	leicht verstärkte Berührungsempfindlichkeit; deutl. Hyperthermie.
	nach 60 min.	gleichmäßige R. Grad I-II.	
	nach 150 min.	R. völlig verschwunden.	
13. Tag	nach 9 min.	R. Grad I.	
(3 x 200 mg TH 54)	nach 15 min.	R. Grad I-II.	
	nach 30 min.	R. Grad II.	
	nach 40 min.	Einreibfläche ganz gering ödematös erhaben mit R. Grad II-III; zackig begrenzte, kaum über die Einreibfläche hinausgehende, flache Randzone mit R. Grad III.	minimal verstärkte Berührungsempfindlichkeit; geringe Hyperthermie.
	nach 60 min.	gleichmäßige R. Grad I-II.	
	nach 140 min.	R. völlig verschwunden.	

Tabelle 3

Trafuril-Erythem

	Latenz und Dauer	Größe und Aussehen des Erythems	Schmerz und Temp.
Proband IV			
2. Tag (Leerversuch)	nach 3 min.	R. Grad I.	
	nach 5 min.	R. Grad II.	
	nach 10 min.	Einreibfläche deutlich ödematös erhaben mit R. Grad III; Randzone ca. 1/2 cm über die Einreibfläche hinausgehend, ist unregelm. zackig begrenzt, palpat. nicht erhaben mit R. Grad IV.	leicht verstärkte Berührungsempfindlichkeit; deutl. Hyperthermie.
	nach 30 min.	Einreibfläche R. Grad II, ödematöse Schwellung rückläufig; Randzone R. Grad III.	
	nach 120 min.	R. völlig verschwunden.	
7. Tag (3 x 50 mg TH 54)	nach 5 min.	R. Grad I.	
	nach 7 min.	R. Grad II.	
	nach 15 min.	Einreibfläche leicht ödematös erhaben mit R. Grad III; cal/2 cm großer, zackig begrenzter Randsaum, palpat. nicht erhaben mit R. Grad IV.	leicht verstärkte Berührungsempfindlichkeit.
	nach 30 min.	Randbetonung nimmt ab; sonst unveränderter Befund.	
	nach 50 min.	gleichmäßige R. Grad I-II.	
	nach 110 min.	R. völlig verschwunden.	

Tabelle 4

UV-Erythem

Rötungsgrade:	Grad I schwache R.	II mäßige R.	III mittelstarke R.	IV starke R.
	Latenz und Dauer	Größe und Aussehen des Erythems		Schmerzempfindlichkeit und Hauttemperatur
Proband I				
2. Tag	nach 1 Std.	R. Grad I.		
(Leerversuch)	nach 2 Std.	R. Grad II, gleichmäßig ,scharf begrenzt, Größe: 2 cm.		bei Berührung schmerzhaft; deutl. Hyperthermie.
	nach 4 Std.	R. Grad III.		
	nach mehr als 6 Std.	R. Grad III-IV.		unveränderter Befund.
	am 2. Tag	R. Grad IV, palpat. nicht erhaben.		unveränderter Befund.
	am 3. Tag	unveränderter Befund.		
	am 4. Tag	unveränderter Befund.		
7. Tag	nach 1 Std.	R. Grad I.		
(3 x 50 mg TH 54)	nach 2 Std.	R. Grad II.		
	nach 5 Std.	R. Grad III, gleichmäßig scharf begrenzt, Größe: 2 cm Durchmesser. Palpat. nicht erhaben.		leicht verstärkte Berührungsempfindlichkeit; deutl. Hyperthermie.
	vom 2.-4. Tag	unveränderter Befund.		
13. Tag	nach 1 1/2 Std.	R. Grad I.		
(3 x 200 mg TH 54)	nach 3 Std.	R. Grad II, gleichmäßig scharf begrenzt, Größe: 2 cm Durchmesser.		keine verstärkte Berührungsempfindlichkeit, geringe Hyperthermie.
	im Verlauf des 1. Tages	unveränderter Befund.		
	am 2. Tag	R. Grad III, palpat. nicht erhaben.		unveränderter Befund.
	3.-4. Tag	R. Grad II.		

Tabelle 4

UV-Erythem

	Latenz und Dauer	Größe und Aussehen des Erythems	Schmerzempfindlich - keit und Hauttemperatur
Proband II			
2. Tag	nach 1 Std.	R. Grad I.	
(Leerversuch)	nach 2 Std.	R. Grad II, gleichmäßig scharf begrenzt, Größe: 2 cm Durchmesser.	
	nach 3 Std.	R. Grad III.	bei Berührung schmerzhaft; deutl. Hyperthermie.
	nach 6 Std.	R. Grad IV, leicht ödematös erhaben, sonst unverändert.	
	vom 2.-4. Tag	unveränderter Zustand.	leichtes Jucken und Brennen.
7. Tag	nach 1 Std.	R. Grad I.	
(3 x 50 mg TH 54)	nach 2 Std.	R. Grad II, gleichmäßig, scharf begrenzt, Größe: 2 cm Durchmesser.	
	nach 3 - 4 Std.	R. Grad III, palpat. nicht erhaben.	keine verstärkte Berührungsempfindlichkeit; deutl. Hyperthermie.
	am 2. Tag	R. Grad IV, sonst unverändert .	leicht verstärkte Berührungsempfindlichkeit,
	am 3.+ 4. Tag	unveränderter Befund.	leichtes Jucken.
13. Tag	nach 1 1/2 Std.	R. Grad I.	
(3 x 200 mg TH 54)	nach 2 1/2 Std.	R. Grad II, gleichmäßig, scharf begrenzt, Größe: 2 cm Durchmesser.	keine verstärkte Berührungsempfindlichkeit
	am 2. Tag	R. Grad III, palpat. nicht erhaben, sonst unverändert.	minimal verstärkte Berührungsempfindlichkeit,
	am 3. Tag	unveränderter Befund.	geringe Hyperthermie
	am 4. Tag	R. Grad II-III, sonst unverändert.	

Tabelle 4

UV-Erythem

	Latenz und Dauer	Größe und Aussehen des Erythems	Schmerzempfindlichkeit und Hauttemperatur
Proband III			
2. Tag (Leerversuch)	nach 1 Std.	R. Grad I.	
	nach 2 Std.	R. Grad II-III, gleichmäßig scharf begrenzt, Größe: 2 cm Durchmesser.	
	nach 3 Std.	R. Grad III	bei Berührung schmerzhaft, deutl. Hyperthermie.
	nach 6 Std.	R. Grad IV, leicht ödematös erhaben, sonst unverändert.	
	vom 2.-5. Tag	unveränderter Befund.	leichtes Jucken und Brennen.
7. Tag (3 x 50 mg TH 54)	nach 1 Std.	R. Grad I.	
	nach 2 Std.	R. Grad I-II.	
	nach 3 Std.	R. Grad II, gleichmäßig, scharf begrenzt, Größe: 2 cm Durchmesser.	geringe Hyperthermie
	nach 5 Std.	R. Grad III, palpat. nicht erhaben, sonst unverändert.	keine verstärkte Berührungsempfindlichkeit
	am 2. Tag	R. Grad IV, palpat. leicht ödematös erhaben.	bei Berührung gering schmerzhaft.
	vom 3.-5. Tag	unveränderter Befund	leichtes Jucken und Brennen; deutl. Hyperthermie.
13. Tag (3 x 200 mg TH 54)	nach 2 Std.	R. Grad I.	
	nach 4 Std.	R. Grad II, gleichmäßig, scharf begrenzt, Größe: 2 cm Durchmesser	
	am 2. Tag	R. Grad III, palpat. nicht erhaben.	leicht verstärkte Berührungsempfindlichkeit,
	am 3. Tag	unveränderter Zustand	
	am 4. Tag	R. Grad II-III.	geringe Hyperthermie

Tabelle 4

UV-Erythem

	Latenz und Dauer	Größe und Aussehen des Erythems	Schmerzempfindlichkeit und Hauttemperatur
Proband IV			
2. Tag	nach 1 Std.	R. Grad I.	
(Leerversuch)	nach 2 Std.	R. Grad II, gleichmäßig, scharf begrenzt, Größe: 2 cm Durchmesser.	
	nach 3 Std.	R. Grad III.	deutl. Hyperthermie;
	am 2. Tag	R. Grad IV, leicht ödematös erhaben.	bei Berührung schmerzhaft.
	am 3.-4. Tag	unveränderter Zustand	leichtes Jucken.
7. Tag	nach 2 Std.	R. Grad I.	
(3 x 50 mg TH 54)	nach 3 Std.	R. Grad I-II	
	nach 5 Std.	R. Grad III, gleichmäßig, scharf begrenzt, Größe: 2 cm Durchmesser, palpat. nicht erhaben.	deutl. Hyperthermie;
	vom 2.-4. Tag	unveränderter Befund.	leicht verstärkte Berührungsempfindlichkeit

Da keine nennenswerten morphologischen Unterschiede bezüglich des Abklingens des UV-Erythems nach den Erythemprovokationen (Leerversuch und unter 3 x 50 mg TH 54) zu verzeichnen waren, werden diese wie folgt zusammengefaßt: Bei allen 4 Probanden kam es nach 5 - 6 Tagen zur Bräunung der bestrahlten Hautfläche, nach 8 - 10 Tagen erfolgte Fältelung, Abhebung und Schälung der betroffenen Haut.
Die Beobachtung des UV-Erythems unter der Maximaldosis von 3 x 200 mg TH 54 wurde am 4. Tag wegen Beendigung des stationären Aufenthaltes abgebrochen.

Normentabelle der laborchemischen Werte des Kreiskrankenhauses Starnberg

Blutbild:

Haemoglobin (Hb)	♂ 14 - 18	g/100
	♀ 12 - 16	g/100
Erythrocyten (Ery)	♂ 4,6 - 6,2	$10^6/mm^3$
	♀ 4,2 - 5,4	$10^6/mm^3$
HbE	28 - 32	picogramm
Haematokrit (Ht)	♂ 40 - 54	%
	♀ 35 - 47	%
Reticulocyten (Ret)	7 - 15	‰
Leukocyten	5000 - 8000	mm^3
Stabkernige	2 - 5 %	
Segmentkernige	50 - 70 %	
Eosinophile	1 - 3 %	
Basophile	0 - 1 %	
Monocyten	4 - 8 %	
Lymphocyten	22 - 25 %	
Thrombocyten	180000 - 220 000	mm^3

Blutsenkungsgeschwindigkeit (BKS) (Methode nach Westergren)

nach 1 Std.: ♂ 2 - 10

♀ 3 - 13

nach 2 Std.: ♂ 5 - 18

♀ 7 - 20

Blutzucker (GOD - Perid - Methode) 37°:

50 - 95 mg/100 ml (Nüchtern-Wert)

Blutgerinnung

Thromboplastinzeit (TPZ)	100 %
(partielle Thromboplastinzeit) PTT	bis 55 sec.

Bilirubin (Gesamt-Bil)	bis 1 mg/100 ml
Cholesterin	180 - 250 mg/100 ml
Harnstoff-N	12,5 - 22,5 mg/100 ml
Harnsäure	3 - 7 mg/100 ml

Normentabelle der laborchemischen Werte des Kreiskrankenhauses Stamberg

Enzyme

GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)	♂6 - 21 I.E.
	♀5 - 18 I.E.
GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase)	♂6 - 33 I.E.
	♀5 - 21 I.E.
LDH (Lactat-Dehydrogenase)	bis 195 I.E.
ICDH	bis 1,3 I.E.
a. Ph. (alkalische Phosphatase)	12 - 30 I.E.
Serumamylase	230 - 2700 I.E.
Harnamylase	400 - 10000 I.E.

Elektrolyte

Natrium	135 - 149 mVal/l
Kalium	4,0 - 5,0 mVal/l
Calcium	8,5 - 10,5 mg/100 ml
Chlorid	100 - 110 mVal/l
Phosphor	2 - 5 mg/100 ml

Elektrophorese

Gesamteiweiß	6,5 - 7,5 g%
Albumin	55 - 65 %
α_1-glob.	3 - 5 %
α_2-glob.	6 - 9 %
β-glob.	9 - 13 %
γ-glob.	11- 18 %

Tabelle 5

Laborchemische Werte des Blutes und des Urins

Proband I

Versuchstag:	1. Tag	7. Tag	13. Tag	14. Tag E	16. Tag
	Kontrolle	3x50 mg/die	3x200 mg/die	3x200 mg/die	Kontrolle
BKS	0/3	1/6	-	2/5	2/6
Hb	14,6	15,2	15,3	-	14,6
Ery	4,83	4,83	5,03	-	4,60
HbE	30	32	31	-	32
Ht	47 %	46 %	47 %	-	46 %
Ret	5 ‰	7 ‰	5 ‰	-	9 ‰
Thrombo	198000	195000	209000	-	242000
Leuko	4900	4600	3500	-	4600
Stab	1			-	
Seg	60	43	42	-	41
Eos	3	2	3	-	5
Baso				-	1
Mono	7	3	9	-	8
Lympho	29	52	46	-	45
Blutzucker 9.00,11.00	121/82	106/118	125/75	-	133/71
TPZ	84	100	-	81	100
PTT	44"	42"	-	54"	45"
Bil	0,41	0,56	-	0,4	0,67
Chol	175	212	-	299	200
H-N	10	12,5	-	17,5	12,5
Hs	5,3	5,7	-	5,6	6,0
GOT	10	10	-	10	10
GPT	10	10	-	12	10
LDH	120	134	-	150	150
ICDH	2	1,70	-	1,75	1,75
a.Ph	20	20	-	24	20
S-Amy	1102	632	-	1410	1597
H-Amy	2814	1896	651	-	6000
Na	143	145	-	120	143
K	4,75	3,7	-	3,6	4,1
Ca	9,1	9,8	-	6,7	9,2
Cl	114	106	-	91	106
P	4,1	3,58	-	5,24	3,81

E: die Bestimmung der blutchemischen Werte erfolgte am 16. Tag aus dem eingefrorenen Serum, bzw. aus dem Na-citrat versetzten eingefrorenen Blut.

Laborchemische Werte des Blutes und des Urins

Proband I

Versuchstag:	1. Tag	7. Tag	13. Tag	14. Tag E	16. Tag
	Kontrolle	3x50 mg/die	3x200 mg/die	3x200 mg/die	Kontrolle
Elektrophorese					
Gesamteiweiß	7,5	6,9	-	6,75	6,5
Albumin	62	59	-	65	67
α_1-glob.	5	5	-	5	5
α_2-glob.	7	8	-	8	8
β-glob.	11	10	-	8	8
γ-glob.	15	18	-	14	12
Sp. Gew.	1012	1020	1018	-	1020
pH	7	6	6	-	6
E	ø	ø	ø	-	Spur
Ac	ø	ø	ø	-	ø
Z	ø	ø	ø	-	ø
Blut	ø	ø	ø	-	ø
Ubg/Uro	ø	ø	ø	-	ø
Bil	ø	ø	ø	-	ø
Sed:	L 0 - 1	ø	L 0 - 1	-	L +
	Schleim	ø	Schleim	-	Schleim
	Urate +	ø	ø	-	Urate +
24-Std. U.	1030			1400	

Tabelle 5

Laborchemische Werte des Blutes und des Urins

Proband II

Versuchstag:	1. Tag Kontrolle	7. Tag 3x50 mg/die	13. Tag 3x200 mg/die	14. Tag E 3x200 mg/die	16. Tag Kontrolle
BKS	1/3	1/6	-	1/4	1/5
Hb	15,4	15,0	15,0	-	15,4
Ery	5,19	5,03	4,98	-	5,21
HbE	30	30	30	-	30
Ht	46 %	45 %	45 %	-	46 %
Ret	6 ‰	10 ‰	23 ‰	-	19 ‰
Thrombo	212000	216000	221000	-	206000
Leuko	4500	5000	4500	-	4500
Stab		3	2	-	1
Seg	62	54	51	-	65
Eos	2	5	1	-	
Baso		1		-	1
Mono	6	3	4	-	11
Lympho	30	34	42	-	22
Blutzucker 9.00,11.00	110/83	123/114	86/83	-	88/80
TPZ	100	100	-	100	100
PTT	40"	38"	-	55"	48"
Bil	0,87	0,68	-	0,65	1,06
Chol	205	208	-	230	187
H-N	12,5	10	-	12,5	10
Hs	6,5	5,3	-	6,4	5,6
GOT	12	10	-	12	10
GPT	13	12	-	14	14
LDH	134	150	-	74	104
ICDH	3	0,69	-	0,72	1,33
a.Ph	24	24	-	28	20
S-Amy	1963	1831	-	2170	3461
H-Amy	574	3162	2849	-	4220
NA	139	144	-	123	144
K	3,9	4,05	-	3,35	3,75
Ca	9,3	9,9	-	7,1	9,0
Cl	109	112	-	94	97
P	2,85	3,5	-	4,1	3,52

E: Die Bestimmung der blutchemischen Werte erfolgte am 16. Tag aus dem eingefrorenen Serum, bzw. aus dem eingefrorenen Na-citrat versetzten Blut.

Laborchemische Werte des Blutes und des Urins

Proband II

Versuchstag:	1. Tag	7. Tag	13. Tag	14. Tag	16. Tag
	Kontrolle	3x50 mg/die	3x200 mg/die	3x200 mg/die	Kontrolle
Elektrophorese					
Gesamteiweiß	6,9	6,4	-	6,6	6,7
Albumin	59	58	-	59	61
α_1-glob.	6	6	-	5	5
α_2-glob.	14	7	-	15	9
β-glob.	6	13	-	7	10
γ-glob.	15	16	-	14	15
Urin					
Sp. Gew.	1010	1022	1018	-	1020
pH	7	6	6	-	6
E	ø	ø	ø	-	ø
Z	ø	ø	ø	-	ø
Ac	ø	ø	ø	-	ø
Blut	ø	ø	ø	-	ø
Ubg/Uro	ø	ø	ø	-	ø
Bil	ø	ø	ø	-	ø
Sed:	L 0-1	L 0-1	L 0-1	-	ø
		Schleim	Schleim	-	
	Kristalle		Urate +		
24-Std.U.	1400			900	

Tabelle 5

Laborchemische Werte des Blutes und des Urins

Proband III

Versuchstag:	1. Tag Kontrolle	7. Tag 3x50 mg/die	13. Tag 3x200 mg/die	14. Tag E 3x200 mg/die	16. Tag Kontrolle
BKS	0/2	3/7	-	3/7	2/6
Hb	13,2	13,4	13,7	-	13,5
Ery	4,09	3,96	4,49	-	3,39
HbE	32	34	31	-	34
Ht	42 %	42 %	40 %	-	41 %
Ret	7 ‰	8 ‰	8 ‰	-	20 ‰
Thrombo	207000	202000	190000	-	233000
Leuko	4600	4900	4800	-	4600
Stab	1		1	-	1
Seg	66	54	68	-	57
Eos		1		-	3
Baso		1		-	1
Mono	3	2	1	-	2
Lympho	30	42	34	-	36
Blutzucker 9.00,11.00	101/103	76/121	132/77	-	71/100
TPZ	100	100	-	100	100
PTT	43"	44"	-	58"	45"
Bil	0,60	0,68	-	0,59	0,81
Chol	175	154	-	204	155
H-N	12,5	12,5	-	15,0	15,0
Hs	5,1	3,6	-	6,15	3,6
GOT	12	10	-	8	10
GPT	6	10	-	12	12
LDH	104	90	-	120	104
ICDH	2	0	-	1,03	2,06
a. Ph	24	20	-	20	14
S-Amy	1542	1139	-	1390	2967
H-Amy	584	3244	3992	-	4060
Na	140	144	-	130	140
K	4,55	4,0	-	3,4	4,05
Ca	9,3	10,1	-	8,0	8,8
Cl	110	112	-	102	108
P	3,7	2,82	-	4,46	3,23

E: Die Bestimmung der blutchemischen Werte erfolgte am 16. Tag aus dem eingefrorenen Serum, bzw. aus dem eingefrorenen Na-citrat versetzten Blut.

Laborchemische Werte des Blutes und des Urins

Proband III

Versuchstag:	1. Tag	7. Tag	13. Tag	14. Tag E	16. Tag
	Kontrolle	3x50 mg/die	3x200 mg/die	3x200 mg/die	Kontrolle
Elektrophorese					
Gesamteiweiß	7,7	6,75	-	6,8	6,25
Albumin	63	60	-	65	66
α_1 -glob.	6	6	-	4	4
α_2 -glob.	8	9	-	7,5	9
β -glob.	10	9	-	7,5	8
γ -glob.	13	16	-	16	13
Urin					
Sp. Gew.	1020	1028	1018	-	1020
pH	6	6	6	-	6
E	∅	∅	Spur	-	Spur
Z	∅	∅	∅	-	∅
Ac	∅	∅	∅	-	∅
Blut	∅	∅	Spur	-	Spur
Ubg/Uro	∅	∅	∅	-	∅
Bil	∅	∅	∅	-	∅
Sed:	L 1-2			-	
	Bakt +		Bakt +++	-	Bakt +
	Griess ∅		Griess +	-	Griess ∅
		Kristalle		-	
			Schleim	-	
				-	Ery 1-2
24-St. U.	1250			1280	

Tabelle 5

Laborchemische Werte des Blutes und des Urins

Proband IV

Versuchstag:	1. Tag	7. Tag	9. Tag
	Kontrolle	3x50 mg/die	Subst. TH 54 abgesetzt
BKS	4/14	12/32	13/31
Hb	13,1	13,0	13,5
Ery	3,90	3,92	4,06
HbE	34	33	33
Ht	40 %	41 %	-
Ret	11 ‰	9 ‰	-
Thrombo	214000	200000	-
Leuko	5000	4700	5400
Stab		4	
Seg	57	56	51
Eos	2	7	1
Baso			
Mono	3	4	3
Lympho	38	29	45
Blutzucker 9.00,11.00	85/81	112/110	-
TPZ	100	100	-
PTT	42"	42"	-
Bil	0,27	0,29	-
Chol	188	224	-
H-N	10	10	-
Hs	3,8	4,5	-
GOT	8	10	-
GPT	3	10	-
LDH	134	104	-
ICDH	2	0	-
a. Ph	24	24	-
S-Amy	1854	1013	-
H-Amy	2301	1973	-
Na	142	143	-
K	4,8	4,65	-
Ca	9,7	10,3	-
Cl	109	106	-
P	3,65	3,48	-

Laborchemische Werte des Blutes und des Urins

Proband IV

Versuchstag:	1. Tag	7. Tag	9. Tag
	Kontrolle	3x50 mg/die	Subst. TH 54 abgesetzt
Elektrophorese			
Gesamteiweiß	7,2	6,55	-
Albumin	59	53	-
α_1-glob.	5,5	7	-
α_2-glob.	7	9	-
β-glob.	10,5	14	-
γ-glob.	18	17	-
Urin			-
Sp. Gew.	1004	1020	-
pH	6	7	-
E	∅	∅	-
Z	∅	∅	-
Ac	∅	∅	-
Blut	∅	∅	-
Ubg/Uro	∅	∅	-
Bil	∅	∅	-
Sed:	L 1-2	L 1-2	-
	Bakt: +++		
	Griess ∅		
		Schleim	
		Pl-Ep. massenh.	
24-St. U.	1050	-	-

2. Neurophysiologische Untersuchungsreihe - Ableitung des H-Reflexes

Die erhaltenen Meßwerte der recovery curve (Mittelwerte) sind in Diagrammen kurvenmäßig dargestellt, wobei in der Ordinate H_2 in Prozent von H_1 und in der Abszisse der zeitliche Abstand zwischen den aufeinanderfolgenden Reizen in msec. angegeben ist. Bei allen vier Untersuchungsserien ließ sich kein signifikant abweichender Kurvenverlauf feststellen. Dabei ist zu berücksichtigen, daß aufgrund der verschiedenen vor allem supraspinalen Einflüsse auf den H-Reflex eine größere Schwankungsbreite hinsichtlich des Verlaufs der recovery curve physiologisch ist.

Tabelle 6: Recovery curve des H-Reflexes

VP M ♀

Stim. interv. msec	H_2 0	% 2 x 100 mg	H_1 2 x 200 mg
20			
50	11,0	2,9	16,2
80	20,2	18,8	14,0
100	32,0	18,7	17,1
130	40,8	27,6	18,4
160	43,5	48,4	49,5
200	20,1	24,1	26,1
300	13,3	5,5	17,5
400	19,0	12,4	36,5
500	14,2	21,7	39,9

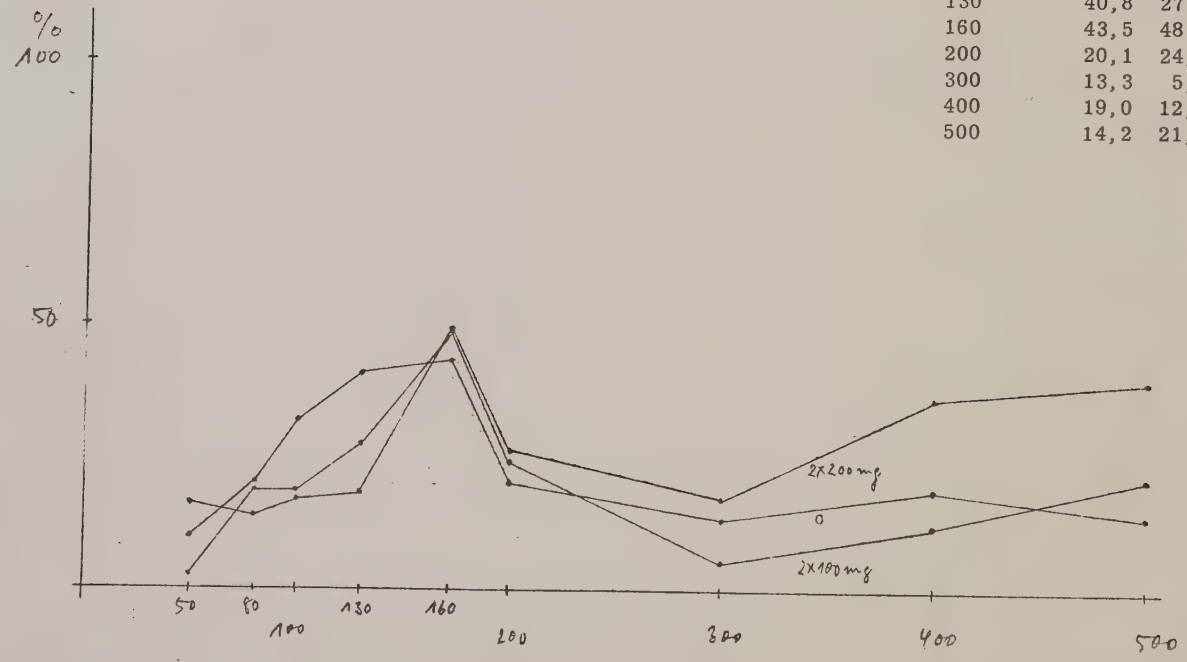


Tabelle 6: Recovery curve des H-Reflexes

VP M ♂

Stim. interv. msec	H_2 % 0	2 x 100 mg	H_1 2 x 200 mg
20			
50	5,4	13,4	
80	23,8	13,5	11,3
100	50,5	55,1	35,5
130	94,0	90,1	43,2
160	80,4	90,5	89,8
200	48,0	38,5	55,4
300	22,6	24,0	35,7
400	26,5	23,9	15,7
500	23,5	14,0	14,1

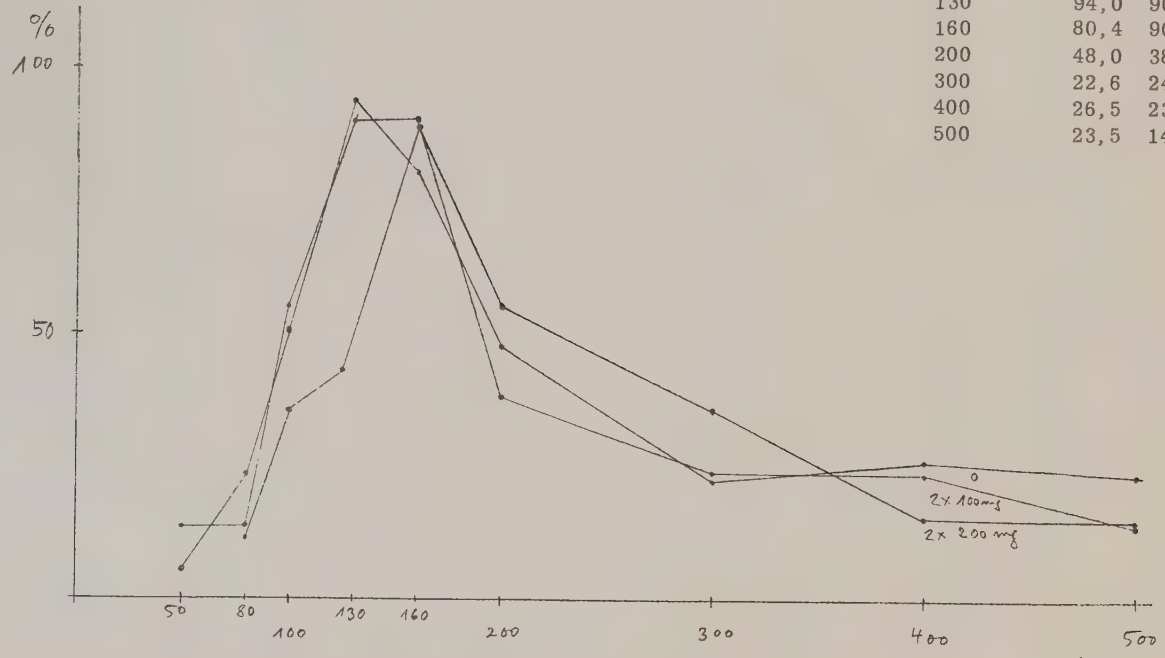


Tabelle 6: Recovery curve des H-Reflexes

VP R ♂

Stim. interv. msec	H_2 0	% 2 x 100 mg	H_1 2 x 200 mg
20			
50	15,2	5,0	15,2
80	19,2	6,5	18,9
100	22,7	7,1	27,7
130	57,0	27,5	54,6
160	58,2	41,2	57,8
200	55,0	44,6	48,5
300	50,1	41,2	55,6
400	45,0	40,7	55,2
500	49,5	56,3	55,6

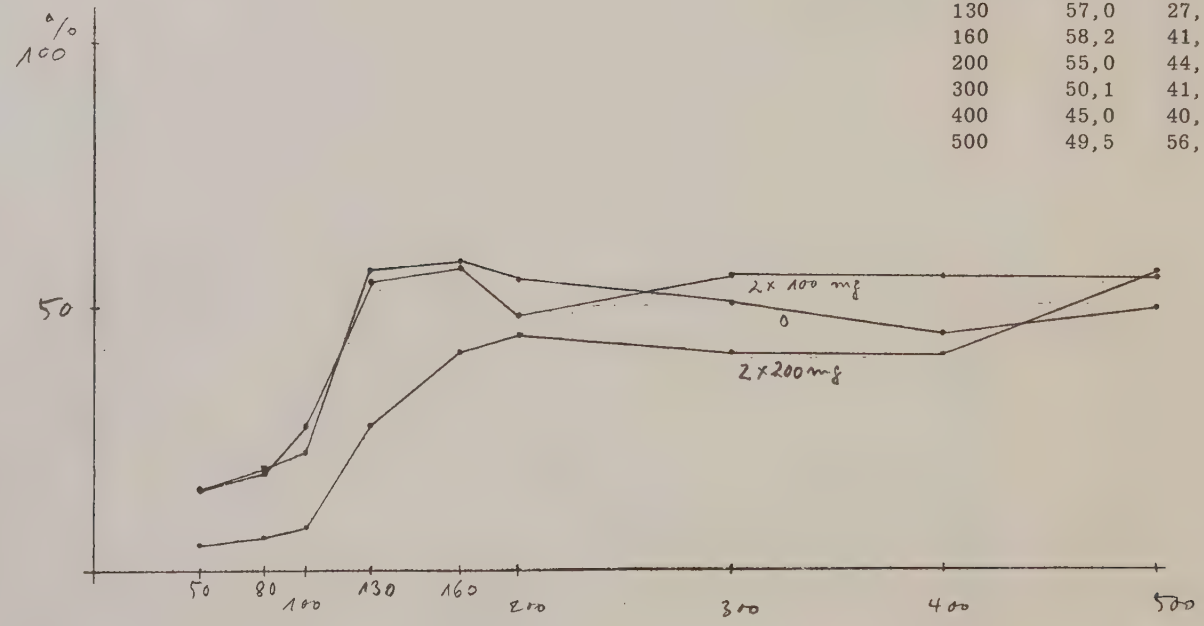
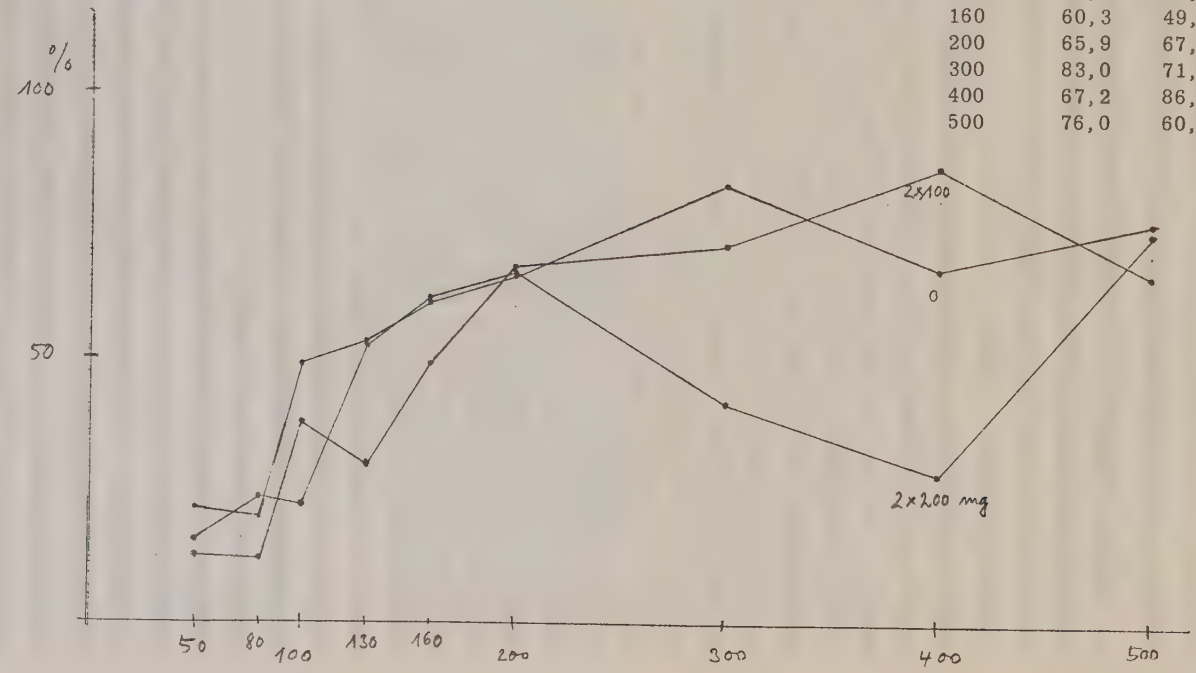


Tabelle 6: Recovery curve des H-Reflexes

VP H ♂

Stim. interv.	H_2	% H_1	
		2 x	2 x
msec	0	100 mg	200 mg
20			
50	21,8	12,5	15,7
80	20,0	12,1	23,6
100	49,0	34,0	22,4
130	53,5	33,0	52,6
160	60,3	49,1	61,6
200	65,9	67,2	66,3
300	83,0	71,6	41,9
400	67,2	86,5	28,9
500	76,0	60,6	74,0



V. Diskussion

Bei zusammenfassender Beurteilung der Versuchsergebnisse läßt sich über die Verträglichkeit und Wirkung der Substanz TH 54 während der 16tägigen Versuchsreihe mit 4 freiwilligen, gesunden Probanden folgendes sagen:

Das subjektive Empfinden der Probanden wurde während der Medikationsdauer unterschiedlich beeinflußt. Beim Probanden I wurden durch die Substanz TH 54 während der höchsten Dosierungstage (vom 9. - 14. Tag) leichte Magenbeschwerden verursacht. Proband II vertrug das Medikament ausgezeichnet und wurde in keiner Weise beeinträchtigt. Die Beschwerden der Probandin III sind sicherlich auf verschiedene Faktoren zurückzuführen. In der ersten Medikationswoche (6. - 8. Tag) war wahrscheinlich die Substanz TH 54 für die Müdigkeit und das Schweregefühl in den Beinen verantwortlich, zumal auch ein zeitlicher Zusammenhang der Beschwerden mit der Medikamenteneinnahme bestand. Die diffusen Kopfschmerzen, über die die ohnehin vegetativ labile Probandin in dieser Zeit geklagt hatte, dürften allerdings auf den ständigen Wetterwechsel (Föhnlage) zurückzuführen sein (HEYCK, 10). Die in der 2. Medikationswoche vom 9. - 11. Tag beschriebenen Symptome müssen wohl als Menstruationsbeschwerden gedeutet werden, da die Probandin entsprechend ihren eigenen anamnestischen Angaben während der Menstruation in der Regel zu allgemeinem Unwohlsein neigt. Für diese Annahme spricht auch die Tatsache, daß die Probandin gerade während der letzten Versuchstage, an denen die höchsten Dosen verabreicht wurden (12. - 14. Tag) bis auf ein vermehrtes Durstgefühl völlig beschwerdefrei war. Natürlich ist eine medikamentöse Potenzierung der Müdigkeit und Abgespanntheit während des 9. - 11. Versuchstages durch das Medikament nicht auszuschließen. Dafür läßt sich mit einiger Sicherheit sagen, daß die durch das Medikament hervorgerufene Müdigkeit bei längerer Applikationsdauer überwunden wird.
Auch von Probandin IV wurden bereits vor der klinischen Manifestation des Arzneimittel-Exanthems über verschiedene vegetative Mißempfindungen (6. - 8. Tag) geklagt, die als Nebenwirkungen der Versuchssubstanz TH 54 aufgefaßt werden können. Das bei der Probandin IV am 8. Tag (6. Tag der Medikamenten-Einnahme) aufgetretene Arzneimittel-Exanthem muß auf die Substanz TH 54 zurückgeführt werden, da während der gesamten Versuchsdauer keine

anderen Medikamente eingenommen wurden. Daraus resultieren folgende für die Einschätzung der antigenen Potenz der Testsubstanz TH 54 wichtige Fragen:

1. Wurde das Arzneimittel-Exanthem durch eine bereits bestehende Gruppen-Allgergie, falls die Probandin durch ein chemisch verwandtes Medikament bereits sensibilisiert gewesen sein sollte, ausgelöst? (Anamnestisch wurde eine vor ca. 3 Jahren aufgetretene, ungeklärte Arzneimittel-Allergie berichtet.)

2. Kam es durch die Einnahme der Testsubstanz TH 54 bei der Probandin IV vielmehr zur Bildung neuer, spezifischer Antikörper?

Im ersten Fall hätte die Probandin schon über spezifische Antikörper verfügt, die durch die TH 54-Applikation lediglich reaktiviert werden mußten. Der zeitliche Ausbruch der allergischen Symptome hängt dann von der noch im Blut vorhandenen Anzahl der Antikörper ab. Bei einer erst vor 3 Jahren erfolgten Sensibilisierung (siehe anamnestische Angaben) wäre eine allergische Reaktion spätestens nach 2 - 3 Tagen nach erneuter Antigen-Exposition zu erwarten. Im zweiten Fall stellt die Substanz TH 54 als Hapten gekoppelt an körpereigenes Eiweiß für den Organismus ein unbekanntes Antigen dar, welches eine Antikörperbildung induzieren und somit eine Sensibilisierung bewirken würde (THIES, 14). Die Sensibilisierungszeit beträgt in diesem Falle im allgemeinen 8 - 10 Tage. Da bei der Probandin am Abend des 6. Tages nach Einnahmebeginn das Arzneimittel-Exanthem ausbrach, kommt der spezifischen Sensibilisierung durch die Substanz TH 54 größere Wahrscheinlichkeit zu.

Die Prüfung der analgetischen und antiphlogostischen Wirkung der Substanz TH 54 durch Erythem-Provokation zeigte positive Ergebnisse. Es erfolgte unter TH 54-Gabe zwar keine massive, so doch konstant nachzuweisende Abschwächung der entzündlichen Symptome, wie Erhöhung der Latenzzeit bis zum Auftreten makroskopisch sichtbarer Hautrötung, verringerte ödematöse Schwellung der Haut, verminderte und verkürzte Rötungsintensität der Haut und verminderter Temeperaturanstieg. Auch die erhöhte Berührungsempfindlichkeit des Erythems wurde durch TH 54-Gabe herabgesetzt.
Der zwar unterschiedliche, aber bei allen Probanden nachweisbare Anstieg der

Lymphozyten im Differentialblutbild weist auf eine Beeinflussung des lymphozytären Systems durch die Substanz TH 54 hin. Eine veränderte Reaktionslage des Organismus, bedingt durch exogene, z. B. medikamentöse Einflüsse, ist in der Regel als erstes durch Lymphozytenschwankung festzustellen.

Eine eindeutige Interpretation der Beeinflussung des Elektrolythaushaltes durch die Substanz TH 54 ist nicht zu geben. Wie die Elektrolyt-Bestimmung beim nachträglich erfolgten Doppelversuch an vier Patientenseren zeigte, blieben die Natrium- und Calciumwerte durch den Gefrierprozeß unverändert, so daß das Absinken dieser beiden Elektrolyte am 14. Tag bei allen noch am Versuch beteiligten Probanden I, II und III mit größter Wahrscheinlichkeit durch die Substanz TH 54 bedingt war. Dagegen sank der Kaliumspiegel nach Einfrieren des Serums deutlich ab (bis zu 12,7 %). Bei dem Probanden betrug die Differenz des Kaliumwertes im Serum zwischen dem 14. und 16. Tag 12,43 % Proband I; 4,0 % Proband II und 16,04 % Proband III. Somit ist anzunehmen, daß die Substanz TH 54 den Kaliumspiegel kaum oder zumindest nicht in signifikantem Ausmaß beeinflußt hat. Über das Verhalten der Chlor-Ionen im Serum läßt sich ebenfalls keine eindeutige Aussage treffen, da diese Elektrolytfraktion im Doppelversuch nicht berücksichtigt wurde und der Abfall am 14. Tag gegenüber dem Wert des 16. Tages bei den drei Probanden sehr unterschiedlich ausfiel (zwischen 3,08 % Proband II und 14,15 % Proband I). Die Konzentrationsbestimmung der Elektrolyte im 24-Stunden-Urin vom 1. und 14. Versuchstag, die von der Herstellerfirma durchgeführt wird, könnte dann bei einer signifikant ansteigenden Konzentration von Natrium und Calcium am 14. Tag zeigen, daß durch die Testsubstanz TH 54 (unter der verabreichten Maximaldosis von 3 x 200 mg pro Tag) eine gesteigerte Nierensekretion von Natrium und Calcium und analog hierzu ein Konzentrationsabfall dieser Elektrolyte im Serum induziert wird. Um eine eventuelle Beeinflussung des Elektrolyt-Haushaltes durch die Substanz TH 54 eindeutig zu verifizieren, bedarf es einer umfangreichen Untersuchungsreihe unter Beachtung aller hierfür notwendigen Kautelen an einem größeren Patientenkollektiv. Bei der ambulant durchgeführten neurophysiologischen Untersuchungsreihe ging man von der Beobachtung aus, daß die zu prüfende Substanz TH 54 im Tierversuch offenbar einer durch Strychnin verursachten spinalen Reflexenthemmung entgegenwirkt und ein ähnlicher Effekt am gesunden Men-

schen im Sinne einer verstärkten Hemmung von Interneuronen (z. B. der Renshaw-Zellen) auf spinaler Ebene denkbar wäre, was letztlich einen muskelrelaxierenden Effekt zur Folge haben könnte. Bei der hier angewandten Untersuchungsmethode müßte man dann in Abhängigkeit von der Dosierung von TH 54 eine zunehmende Depression der H_2 Welle erwarten, d. h. ein flacheres Ansteigen der recovery curve, die die Hemmung bzw. Erregbarkeit der Alpha-Vorderhornzellen in verschiedenen Zeitabständen von konditionierenden H_1-Reflex darstellt. Obwohl bei gesunden Menschen in dieser Versuchsreihe eine derartige Beeinflussung spinaler Hemmungsmechanismen durch TH 54 nicht nachgewiesen werden konnte, bleibt es offen, ob die Substanz im Falle einer pathologisch gesteigerten Alpha-Vorderhornzellaktivität (Spastizität, Rigor) einen muskelrelaxierenden Effekt hat.

VI. Zusammenfassung

1. Während eines 16tägigen stationären Aufenthaltes wurde an vier freiwilligen Probanden die Verträglichkeit der Subst. TH 54 geprüft und deren antiphlogistische und analgetische Wirkung an UV- und Trafuril-provozierten Erythemen ermittelt. Außerdem wurde im Rahmen einer ambulanten neurophysiologischen Untersuchungsreihe die Frage geklärt, ob durch TH 54 eine Veränderung des H-Reflexes bewirkt werden kann.

2. Die Subst. TH 54 wurde oral 3 x tgl. in Oblate Kapseln in einer fetthaltigen Grundlage (Margarine) über einen Zeitraum von 12 Tagen verabreicht, wobei alle 2 Tage eine Dosissteigerung erfolgte. Die Anfangsdosis betrug 30 mg/die, die Höchstdosis 600 mg/die.

3. Als subjektive Nebenwirkungen wurde von den Probanden im wechselnden Ausmaß passagere Müdigkeit und Schweregefühl in den Beinen, leichte Magenbeschwerden und vegetative Mißempfindungen wie Paraesthesien an Händen und Füßen angegeben.

4. Bei Probandin IV trat am 6. Tag der Medikamenteneinnahme ein Arzneimittelexanthem auf, das möglicherweise auf dem Boden einer spezifischen Sensibilisierung durch die Subst. TH 54 entstand.

5. Beeinflussung des EKGs und der hämodynamischen Funktionen, des EEGs und des neurologischen Status, sowie der experimentalpsychologischen Teste durch die Subst. TH 54 konnte ausgeschlossen werden.

6. Im Differentialblutbild wurde bei allen Probanden ein kurzfristiger Anstieg der Lymphozyten festgestellt.

7. Die Elektrolyte Natrium, Kalium, Calcium und Chlor sanken am 14. Tag nach Einnahme der Höchstdosis von 3 x 200 mg/die TH 54 bei allen drei noch am Versuch beteiligten Probanden ab, um am letzten Kontrolltag (keine Medikation, 16. Tag) wieder zur Norm zurückzukehren. Da die Bestimmung der Elektrolyte vom 14. Tag aus eingefrorenem Serum erfolgte und der Gefrierprozeß im unterschiedlichen Maße ein Absinken des Kaliumspiegels bewirkt, ist eine eindeutige Aussage über die Beeinflussung des Elektrolythaushaltes durch die Subst. TH 54 nicht zu treffen.

8. Unter TH 54 Gabe kam es zu einer konstant nachzuweisenden Abschwächung der entzündlichen Symptome und der erhöhten Berührungsempfindlichkeit der UV- und Trafuril-Erytheme.

9. Bei der Prüfung der Erregbarkeit der Alpha-Motoneurone durch den sogenannten H-Reflex ließ sich unter der Medikation von TH 54 keine signifikante Abweichung der recovery curve von den Ausgangswerten (Leerversuchen) feststellen.

VII. Literaturverzeichnis

1. BERGER, F.M., KLETZKIN, M., LUDWIG, B.J., MARGOLIN, S. and POWELL, L.S.
Unusual muscle relaxant and analgesic properties of N-isopropyl-2-methyl-2-propyl-1,3-propanediol dicarbamate (carisiprodol).
J. Pharmacol. Exptl. Therap. 127 (1959) S. 66 - 73

2. BERGER, F.M., KLETZKIN, M., LUDWIG, B.J., MARGOLIN, S.
The History, Chemistry and Pharmacology of Carisoprodol.
Annals of the New York Academy of Sciences Vol. 86, (1960)

3. BODE, H.G. und KORTING, G.W.
Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1962) S. 167

4. BREMER, F.
Strychnine Tetanus of the Spinal Cord. In Wolstenholme, G.E.W. and Freeman, J.S. (Eds.), The Spinal Cord.
Ciba Foundation Symposium, London: Churchill, (1953)

5. BUDAY, P.V. and MARTIN, E.W.
Information needs in clinical testing of drugs.
American Journal of Hospital Pharmacy 20, 85 (1963)

6. DEL CATILLO, J. and NELSON, T.E.
The mode of action of carisoprodol.
Annals of the New York Academy of Sciences Yol. 86, Art. 1, (1960)

7. DÜKER, H.
Der Konzentrationsleistungstest
Göttingen Hogrefe (1959)

8. FISCHGOLD, H. und DREYFUSS-BRISAC, C.
Das Elektroenzephalogramm
G. Thieme Verlag, Stuttgart (1968)

9. GOODMAN, L.S. and GILMAN, A.
The Pharmacological Basis of Therapeutics.
The Macmillan Company, London (1970) S. 353 und 588/589

10. HEYCK, H.
Der Kopfschmerz. Differentialdiagnostik und Therapie für die Praxis.
G. Thieme 3. Auflage Stuttgart (1964)

11. HOFFMANN, P.
Über die Beziehungen der Sehnenreflexe zur willkürlichen Bewegung und zum Tonus.
Z. Biol. 68, 351 (1918)

12. MAGLADERY, J.W., TEASDALL, R.D., PARK, A.M. and PORTER, W.E.
Electrophysiological studies of nerve and reflexactivity in normal man. V. Excitation and Inhibition of the two neurone reflexes by afferent impulses in the same nerve trunk.
Bull. Johns Hopk. Hosp. 88, 520 (1951)

13. SCHELLONG-LÜDERITZ
Regulationsprüfung des Kreislaufs
Darmstadt: Steinkopff (1954) S. 8

14. THIES, W.
Haut- und Nervensystem. In Marchionini, H. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten VIII
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1967)

15. ZBINDEN, G., ABRAMS, W.B. and BAGDON, E.R.
Techniques of animal and clinical toxicology, in: Nodine, J. H. and Siegeler, P.E. (Herausgeber): Animal and clinical pharmacologic techniques in drug evaluation, Chicago: Year Book Medical Publishers (1964) S. 55

16. id.: Drug toxicity and its impact on drug evaluation in man.
Clin. Pharm. Ther. 5 273 (1964)

Herrn Professor Dr. K. Stuhlfauth möchte ich für die Überlassung des Themas sowie für seine Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit herzlich danken.

Lebenslauf

Am 10. 3. 1944 wurde ich in Görlitz als drittes Kind des Bergrats Otto Stähler und seiner Ehefrau Dr. Lotte Stähler geb. Sachtleben geboren.

1950 wurde ich in Dortmund-Brackel eingeschult und wechselte 1954 in das Käthe-Kollwitz-Gymnasium in Dortmund über. Dort legte ich 1963 die Reifeprüfung ab.

Anschließend begann ich an der Universität Göttingen mit dem Medizinstudium. Nach bestandenem Physikum war ich an den Universitäten Wien und Würzburg immatrikuliert. An der Universität Würzburg beendete ich im Dezember 1968 mein Studium mit dem medizinischen Staatsexamen.

Meine Medizinalassistentenzeit leistete ich an der Universitäts-Haut-Klinik Würzburg, der Chirurgischen Unfallklinik Dortmund und dem Kreiskrankenhaus Starnberg ab. Im August 1970 erhielt ich meine Approbation als Arzt.

Seit dem September 1969 bin ich mit Dr. med. Hans-Bernd Hoecherl verheiratet.